ÖSTERREICHISCHE AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN
MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHE KLASSE
UND
VEREIN ÖSTERREICHISCHER CHEMIKER

UNIVERSITY OF HAWAII
LIBRARY
JUN 5 '57

MONATSHEFTE FÜR CHEMIE

UND VERWANDTE TEILE ANDERER WISSENSCHAFTEN

HERAUSGEGEBEN VON
G. F. HÜTTIG O. KRATKY F. WESSELY

SCHRIFTLEITUNG
F. GALINOVSKY

88. BAND, 2. HEFT
MIT 26 TEXTABBILDUNGEN
(AUSGEGEBEN AM 15. APRIL 1957)

WIEN
SPRINGER-VERLAG
1957

Mh. Chem.

Monatshefte für Chemie

1. Die Monatshefte für Chemie werden ab Band 85 (1954) gemeinsam von der Math.-Naturw. Klasse der Österr. Akademie der Wissenschaften und dem Verein Österr. Chemiker herausgegeben. Vom gleichen Zeitpunkt an wird die Ausgabe der Abt. II b der Sitz.-Ber. d. Math.-Naturw. Kl. d. Öst. Akad. d. Wiss. eingestellt, so daß die bisherige Doppelzitierung entfällt.

2. Mitglieder des Vereins Österr. Chemiker haben das Recht zu verbilligtem Bezug der Mh. Chem. Näheres ist beim Sekretariat des VÖCH, Wien I, Eschenbachgasse 9, zu erfragen.

3. Die Zeitschrift erscheint in einzelnen Heften, am 15. II., 15. IV., 15. VI., 15. VIII., 15. X. und 15. XII.; die während eines Jahres erschienenen Hefte bilden einen Band. Der Preis eines Heftes richtet sich nach Umfang und Herstellungskosten.

4. Als Beiträge kommen nur Originalarbeiten bis zu höchstens 20 Druckseiten in Betracht. Jeder Arbeit soll eine kurze Inhaltsangabe (bis zu 15 Zeilen) vorangestellt sein. Das Institut, aus dem die Arbeit stammt, oder die Adresse des Verfassers muß genannt sein. Polemische Arbeiten werden nur aufgenommen, insoweit sie tatsächliche Richtigstellungen enthalten.

5. Der Text soll so kurz als nur möglich gefaßt sein; Abbildungen, Tabellen sind auf das Äußerste zu beschränken, chemische und mathematische Formeln sind möglichst raum- und zeilensparend zu gestalten. Den Titel bitten wir von vorneherein in der in den Mh. üblichen Form zu schreiben. Zitate nach dem Muster: Mh. Chem. **80**, 233 (1949). Zweckmäßige Verwendung von Kleindruck, besonders für experimentelle Teile, und gute Textierung von Abbildungen und Tabellen helfen Raum sparen.

6. Alle Manuskripte sind an den Schriftleiter Prof. Dr. *F. Galinovsky*, Wien IX, Währinger Straße 38 (A 11-5-14 und A 11-5-15) zu senden, der den Tag des Posteinganges bestätigt; dagegen sind alle geschäftlichen Mitteilungen an den Springer-Verlag, Wien I, Mölkerbastei 5, Tel. U 26-5-60 Serie, Telegrammadresse: Springerbuch Wien, zu richten.

Die Herausgeber prüfen die Manuskripte und entscheiden über die Aufnahme. Die Drucklegung erfolgt in der Reihenfolge des Einlaufs, insoweit die Korrekturen pünktlich erledigt werden (s. Ziff. 9).

7. Kurze Mitteilungen (bis zu 4 Druckseiten), die als solche zu bezeichnen sind, werden, sofern ihr Inhalt ein besonders rasches Erscheinen rechtfertigt, außerhalb der normalen Reihenfolge in das jeweils nächste Heft aufgenommen. Für Prüfung und Aufnahme gilt sonst Ziff. 6.

8. Grundsätzlich werden nur Arbeiten aufgenommen, die nirgends vorher, weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind; der Autor verpflichtet sich, eine in den Mh. Chem. gedruckte Arbeit auch nachträglich nicht anderswo zu veröffentlichen. Mit der Annahme des Manuskriptes geht das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag über. Es ist ferner nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme u. ä. von Heften der Zeitschrift, einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus, z. B. Abbildungen oder Tabellen, herzustellen.

9. Die Verfasser erhalten die Umzeichnungen der Abbildungen und eine Fahnenkorrektur. Die Umzeichnungen sind beschleunigt zu korrigieren; die Fahnenkorrektur ist mit den eingeklebten Ätzabzügen der Abbildungen und dem Manuskript an den Verlag zurückzusenden. Unpünktlichkeit einzelner Autoren in der Erledigung von Korrekturen darf die regelmäßige Ausgabe der Hefte nicht stören: verspätet einlaufende Korrekturen können daher die Einreihung der Arbeit in das nächste Heft zur Folge haben. Korrekturen, die von nachträglichen Änderungen des Manuskripttextes herrühren und 10% der Satzkosten überschreiten, werden dem Autor in Rechnung gestellt. Revisionen werden grundsätzlich nicht geliefert.

10. Die Verfasser erhalten 75 Sonderdrucke unentgeltlich. Bis zur Gesamtzahl von 125 werden Sonderdrucke nur dann geliefert, wenn sie beim Verlag bei der Rücksendung der Fahnen bestellt wurden; die Kosten hiefür sind dort im eigenen Interesse vorher zu erfragen.

11. Zur raschen Veröffentlichung ihrer Arbeiten können die Autoren durch möglichst knappe Fassung der Texte selbst am wirkungsvollsten beitragen.

Die Herausgeber und die Schriftleitung behalten sich ausschließlich das Recht vor, die von ihnen für nötig erachteten Kürzungen und Änderungen in den Texten vorzunehmen, sowie gegebenenfalls die Zusammenfassung mehrerer kürzerer Mitteilungen verwandten Inhalts zur Ersparung von Raum vorzuschlagen.

Herausgeber, Schriftleitung und Verlag

Inhaltsverzeichnis

88. Band / 2. Heft

Physikalische, anorganische und analytische Chemie

Seite

Abel, E. Notiz zum System Ferro-, Ferriion, Oxalsäure, Chlor 202

Bobleter, O. und **E. Fessler.** Leitfähigkeitsmessungen an Kupferoxyd bei verschiedenen Drucken und Temperaturen in Gegenwart von Sauerstoff und Stickoxydul 169

Fortsetzung auf der III. Umschlagseite

Leitfähigkeitsmessungen an Kupferoxyd bei verschiedenen Drucken und Temperaturen in Gegenwart von Sauerstoff und Stickoxydul

Von

O. Bobleter und **E. Fessler**

Aus dem Physikalisch-Chemischen Institut der Universität Innsbruck

Mit 6 Abbildungen

(Eingegangen am 29. November 1956)

Es wird eine Apparatur zur Messung der elektrischen Leitfähigkeit von Kupferoxydfolien in verschiedenen Gasatmosphären beschrieben. Die Versuchsbedingungen wurden so gewählt, daß die Leitfähigkeit in ihrer Abhängigkeit von Temperatur und Gasdruck völlig reversibel gemessen werden konnte.

Die Temperaturabhängigkeit der Kupferoxydleitfähigkeit läßt sich im *Arrhenius*-Diagramm durch zwei Gerade darstellen, die sich bei $T = 880°$ K schneiden. Die zugehörigen Aktivierungsenergien sind 0,7 eV (bei hohen Temperaturen) und 0,1 eV (bei niedrigen Temperaturen). Die den niederen Versuchstemperaturen zugehörige Leitfähigkeit ist hauptsächlich durch Sauerstoffbelegung bedingt.

Die Einstellung der Gleichgewichtswerte wurde bei verschiedenen Sauerstoff- und Stickoxyduldrucken kinetisch verfolgt. Dabei entspricht einem bestimmten Sauerstoffdruck quantitativ der halbe Stickoxydulpartialdruck. Dasselbe Ergebnis ließ sich auch an Hand anderer Arbeiten für den Katalysator NiO nachweisen.

Einleitung

Die Bedeutung der Fehlstellen bei der heterogenen Katalyse wurde zuerst von *Wagner* und Mitarbeitern[1] eingehend diskutiert. In verschiedenen Arbeiten wurde besonders von diesen Autoren zur Bestimmung des Fehlordnungszustandes der Kupferoxyde die Messung der elektrischen

[1] Siehe z. B. *K. Hauffe*, Reaktionen in und an festen Stoffen. Berlin: Springer-Verlag. 1955.

Leitfähigkeit[2] des Katalysators herangezogen. Eine Parallelität der katalytischen Wirksamkeit und der Leitfähigkeit des CuO konnte auch von *Cremer* und *Marschall*[3] aufgezeigt werden. Dabei fiel bei verschieden hoch vorerhitzten Kupferoxydkontakten die Leitfähigkeit linear mit steigender Aktivierungswärme ab.

Um Rückschlüsse auf das Verhalten des Katalysators unter den Bedingungen des N_2O-Zerfalles ziehen zu können, sollte in der vorliegenden Arbeit die Abhängigkeit der elektrischen Leitfähigkeit von Kupferoxyd

1. von der Temperatur,
2. vom Stickstoff-, Sauerstoff- und Stickoxyduldruck

unter Bedingungen, die die Einstellung von Gleichgewichtsverhältnissen an der Katalysatoroberfläche zulassen, näher untersucht werden.

Wir haben hierzu die *Wagner*sche Folienmethode[4] angewendet und gingen dabei von 4,3 μ starken Kupferfolien aus. Folien dieser Dicke haben eine genügende Stabilität, reagieren bei 800° C leicht zu CuO und zeigen eine verhältnismäßig schnelle Einstellung des Fehlstellengleichgewichtes, so daß sie gut reproduzierbare, nicht durch Hysteresiserscheinungen gestörte Resultate ergeben.

Versuchsanordnung

Verwendet wurde eine Vakuumapparatur (Abb. 1) mit einem Reaktionsrohr (R) aus Quarzglas, in das über den Schliff (S_1) die Cu- bzw. CuO-Folie und deren Widerstandsmeßleitung eingeführt werden konnte, während über den Schliff (S_2) die Volummeßanordnung sowie die Gaszufuhr- und Abpumpvorrichtung angeschlossen war. Ein Ofen (B) ließ sich mit Hilfe eines Widerstandes so regeln, daß unter genauer Berücksichtigung des Heizstromes am Amperemeter (A) die Temperaturkonstanz in der Nähe der Ablesegenauigkeit (1° C) lag. Zur Temperaturmessung diente ein Pt/Pt-Rh-Thermoelement mit Millivoltmeter (MV). Die Halterung der CuO-Folie war aus Jenaer Glas mit Platindurchführungen hergestellt und ist in Abb. 1a dargestellt.

Zur Messung des Widerstandes wurde eine *Wheatstone*sche Brückenschaltung mit einer Kaskadenschaltung nach *Raps* und *Feussner*[5] in einer Hartmann & Braun-Anlage angewendet. Als Nullinstrument wurde ein Spiegelgalvanometer mit einer Empfindlichkeit von $2{,}2 \cdot 10^{-8}$ A/mm verwendet. Die Kupferfolien wurden vor ihrer Oxydation an beiden Enden

[2] *H. H. v. Baumbach, H. Dünwald* und *C. Wagner*, Z. physik. Chem., Abt. B **22**, 226 (1933). — *J. Gundermann* und *C. Wagner*, ibid. **37**, 157 (1937). — *H. Dresnandt*, Z. Physik **115**, 369 (1940). — *K. Hauffe* und *H. Grunewald*, Z. physik. Chem. **198**, 248 (1951). — *K. Hauffe* und *J. Block*, ibid. **198**, 232 (1951). — *C. Hogarth*, ibid. **198**, 30 (1951). — *G. M. Schwab* und *J. Block*, Z. Elektrochem. **58**, 756 (1954).

[3] *E. Cremer* und *E. Marschall*, Mh. Chem. **82**, 840 (1951).

[4] *J. Gundermann, K. Hauffe* und *C. Wagner*, Z. physik. Chem., Abt. B **37**, 157 (1937).

[5] *H. v. Steinwehr*, Handbuch der Physik, Bd. XVI, S. 424.

mehrfach um zwei starke Kupferdrähte gewickelt und mit diesen punktverschweißt. Diese Drähte wurden dann unter Zwischenschaltung eines Ag-Übergangsstückes an die Pt-Durchführungen angeschmolzen. Die

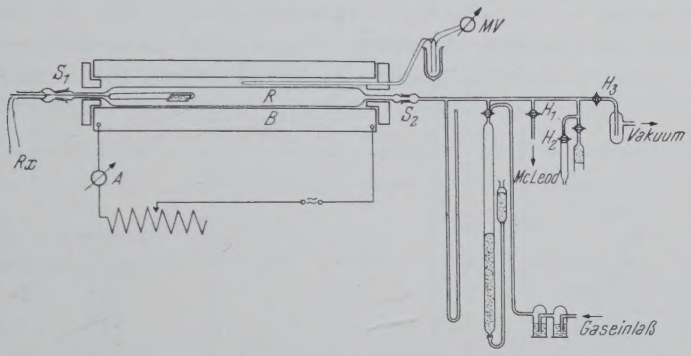


Abb. 1. Skizze der Apparatur zur Messung der Leitfähigkeit von Kupferoxyd

Kupferdrähte behielten auch noch nach der Oxydationszeit eine Cu-Seele; eine direkte Reaktion zwischen Platin und der CuO-Folie konnte dadurch vermieden werden. Die durch elektrolytische Abscheidung erhaltenen

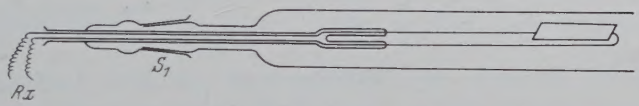


Abb. 1a. Apparaturteil zur Einführung der Kupferoxydfolie

Cu-Folien hatten durchschnittlich Dimensionen von 4,0 · 1,8 cm und eine Dicke von 4,3 μ. Diese Folien wurden bei 750 bis 800° C 12 Stdn. einer Sauerstoffatmosphäre ausgesetzt. Nach dem Abkühlen konnte gravimetrisch festgestellt werden, daß sie praktisch quantitativ in CuO übergegangen waren.

Meßergebnisse

1. Die Temperaturabhängigkeit der elektrischen Leitfähigkeit

Die Leitfähigkeitswerte, die sich nach einiger Zeit bei atmosphärischem Luftdruck einstellten, erwiesen sich zwischen 200 und 800° C als gut reproduzierbar. Dabei waren die genauen Werte von der Einstellrichtung der Temperatur unabhängig; es war also gleichgültig, ob man das Reaktionsgefäß von höheren oder niedereren Temperaturen auf die Versuchstemperatur brachte. Bei Verwendung verschiedener Folien ergaben sich nur geringfügige Schwankungen, die sich leicht durch kleine Unterschiede im Querschnitt erklären lassen. Es wurde daher eine „Querschnittskorrektur" eingeführt, indem stets die bei Normaldruck gemessenen Werte an einem Punkt zur Deckung gebracht wurden. In

Abb. 2 wurden die an fünf verschiedenen Folien gewonnenen Ergebnisse im $\log \varkappa$- gegen $1/T$-Diagramm dargestellt. Kurve *I* bezieht sich auf Messungen bei 715 mm Hg Luft, während Kurve *II* bei 0,005 mm Hg Luft gemessen wurde. Die Kurve *II* ist ein Beispiel für eine Reihe von Messungen im Vakuum. Allerdings zeigten diese bei niederen Drucken aufgenommenen Kurven häufig Hysteresiserscheinungen und waren daher schlechter reproduzierbar als die Messungen bei hohen Drucken.

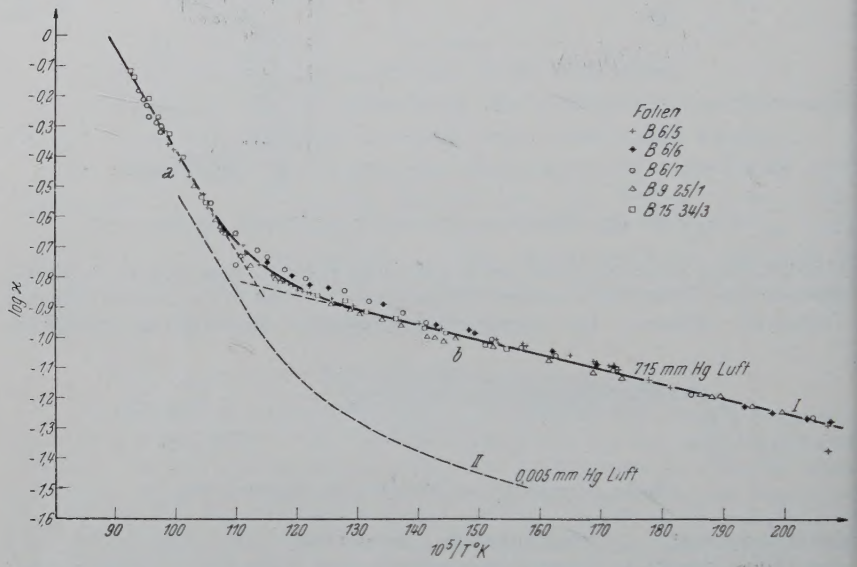


Abb. 2. Temperaturabhängigkeit der Leitfähigkeit von Kupferoxydfolien. Kurve I bei 715 mm Hg Luftdruck. Kurve II bei 0,005 mm Hg Luftdruck

Kurve *I* läßt sich in zwei Gerade (*a* und *b*) auflösen, die sich bei zirka 610° C schneiden. Aus dem Anstieg der Geraden lassen sich nach Gl. (1)

$$\varkappa = A \cdot e^{-\varepsilon/RT} \tag{1}$$

die Aktivierungsenergien ε_a und ε_b, die die Stromleitung vermittelnden Elektronen benötigen, errechnen. Wir fanden für die Gerade *a* ein ε_a von 15,7 kcal (0,68 eV) und für *b* ein ε_b von 2,3 kcal (0,1 eV). Die Messungen anderer Autoren lassen sich ebenfalls in verschiedene Bereiche einteilen. Im allgemeinen liegen bei höheren Temperaturen die Anstiege der Kurven im $\log \varkappa$- gegen $1/T$-Diagramm um 0,7 eV. Ein Teil der Messungen wurde im Übergangsgebiet aufgenommen und deshalb ergeben sich verschiedene Aktivierungsenergien. Demgegenüber konnten unsere Messungen bis zu so niedrigen Temperaturen verfolgt werden,

daß auch für den zweiten Leitungsmechanismus (Gerade *b*) die Aktivierungsenergie bestimmt werden konnte.

Tabelle 1

Autor	Aktivierungsenergie im log × gegen 1/T-Diagramm		Substanz	Bemerkung
	eV	kcal		
Feldmann[6]	0,78	18,0	Cu_2O	Folie zirka 1,5 mm Dicke
Jusé und *Kurtschatow*[7] ..	0,72	16,6	Cu_2O	
Dünwald und *Wagner*[8] .	0,73	16,8	Cu_2O	Messungen zwischen 800 und 900° C, bei geringen Drucken ausgewertet
Eigene Messungen	0,68	15,7		Gerade *a* (Abb. 2)
Gundermann und *Wagner*[9]	von 0,7 bis 0,1 eV	von 16 bis 2,3 kcal	CuO	Cu-Folie 21 μ Dicke
Baumbach, Dünwald und *Wagner*[10]			CuO	Cu-Folie 10 μ Dicke, hohe O_2-Partialdrucke
Eigene Messungen	0,1	2,3	CuO	Gerade *b* (Abb. 2)

In Tabelle 1 sind die Meßergebnisse von Arbeiten verschiedener Autoren angeführt. Es kann eine Einteilung in drei Gruppen entsprechend den Versuchsbedingungen vorgenommen werden. Bei hohen Temperaturen, geringen O_2-Partialdrucken und großen Foliendicken ist zur Hauptsache mit dem Vorliegen von Kupferoxydul Cu_2O (hohe Aktivierungsenergie) zu rechnen, während man bei gegenteiligen Versuchsbedingungen die ausschließliche Anwesenheit von Kupferoxyd (CuO) annehmen kann. Die mittlere Gruppe fügt sich bezüglich ihrer Leitfähigkeitsmeßwerte gut in unser Übergangsgebiet, dem Bereich des Umbiegens (Kurve *I*, Abb. 2) ein.

Es soll nun die Frage erörtert werden, ob die Aktivierungsenergie von rund 0,7 eV etwa dem Kupferoxydul und die von 0,1 eV dem Kupferoxyd zuzuordnen ist. Die beiden entsprechenden Geraden *a* und *b* schneiden sich in unserem Fall bei zirka 610° C. Diese Temperatur liegt jedoch wesentlich tiefer als die Dissoziationstemperatur des Kupferoxyds[8]. Wir konnten auch bei 610° keine Sauerstoffabgabe feststellen

[6] *W. Feldmann*, Physic. Rev. **64**, 113 (1943).
[7] *W. P. Jusé* und *B. W. Kurtschatow*, Physik. Z. Sowjet. **2**, 453 (1932).
[8] *H. Dünwald* und *C. Wagner*, Z. physik. Chem., Abt. B **22**, 212 (1933).
[9] *J. Gundermann* und *C. Wagner*, Z. physik. Chem., Abt. B **37**, 157 (1937).
[10] *H. H. v. Baumbach, H. Dünwald* und *C. Wagner*, Z. physik. Chem., Abt. B **22**, 226 (1933).

und haben deshalb in unserer Apparatur nochmals an einer oxydierten Kupferwalzfolie die Dissoziationstemperatur des CuO bestimmt[11]. Für das Gleichgewicht

$$2\,CuO \rightleftharpoons Cu_2O + {}^1/_2\,O_2 \qquad (2)$$

fanden wir in Übereinstimmung mit anderen Autoren[8], die an ähnlichen Materialien gemessen hatten, erst bei zirka 800° C einen O_2-Druck von 20 mm Hg. Möglicherweise kann das an der Oberfläche der Kristalle oder Kristallite vorhandene Gleichgewicht zwischen gebundenem und ungebundenem Sauerstoff bei niedrigeren Temperaturen liegen, als das des Kupferoxyd-Kupferoxyduls für die kompakte Substanz[12, 13, 14].

Einige Arbeiten weisen darauf hin, daß man unter Umständen die sauerstoffärmeren Phasen bei wesentlich niedereren als dem Gleichgewicht entsprechenden Temperaturen erhalten kann. *Valesi*[15] fand z. B., daß sich die den beiden Reaktionen

$$2\,Cu + {}^1/_2\,O_2 \rightarrow Cu_2O \quad \text{und} \quad Cu_2O + {}^1/_2\,O_2 \rightarrow 2\,CuO$$

zugehörigen Aktivierungsenergien im *Arrhenius*-Diagramm bei zirka 580° C schneiden. *Hickman*[16] zeigte an Elektronenbeugungsaufnahmen, daß bis zu 450° C hinunter nur Cu_2O nachgewiesen werden konnte und bei 350° neben CuO immer noch Cu_2O vorhanden war.

Als weitere Deutung für den flachen Ast (Gerade *b*, Abb. 2) bleibt die Möglichkeit offen, diesen einem Leitfähigkeitsmechanismus zuzuschreiben, der durch die Verunreinigungen im Material bedingt ist[12, 17]. Allerdings muß als Vergleichsbasis Kurve *II* (Abb. 2) verwendet werden, da diese im Vakuum, also unter Ausschluß von Sauerstoff, aufgenommen wurde. Dabei stellt sich heraus, daß die Leitfähigkeit bei niederen Temperaturen sehr gering ist, und der Leitfähigkeitsanteil, der durch Belegung mit Sauerstoff erzeugt wird, bei den tiefsten Temperaturen den Vakuumleitwert um ein Mehrfaches übertrifft.

---

[11] Für die entsprechende Messung möchten wir an dieser Stelle Herrn *G. M. Schmid* danken.

[12] *E. Koch* und *C. Wagner*, Z. physik. Chem., Abt. B **38**, 295 (1937). — *Ij. Haven*, The ionic conductivity of Li-Halide cristals. Diss. D. B. Centen's Uitgevers-Maatschappij N. V. Amsterdam (1950).

[13] *J. Bénard* und *J. Talbot*, Rev. métallurg. **45**, 78 (1948). — *J. S. Dunn*, Proc. Roy. Soc. London, Ser. A **111**, 210 (1926).

[14] *W. Feitknecht*, Z. Elektrochem. **35**, 142 (1929).

[15] *G. Valesi*, C. r. acad. sci., Paris **203**, 1354 (1936).

[16] *J. W. Hickman*, Amer. Inst. Min. Met. Eng. Met. Technol. 15 techn. Publ. Nr. 2438, 1 (1948).

[17] Wir möchten an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. *Carl Wagner* für den freundlichen Hinweis auf die oben zitierten Arbeiten und für wertvolle Kritik herzlich danken.

Abhängigkeit der Leitfähigkeit vom Sauerstoffdruck

Durch Vorversuche konnte festgestellt werden, daß der Stickstoff keinen wesentlichen Einfluß auf die elektrische Leitfähigkeit besitzt. Es wurde daher für die meisten Versuche Luft als Sauerstoffträger verwendet. Eine Reihe von Kurven, die die zeitliche Abhängigkeit der Einstellung des elektrischen Leitfähigkeitsgleichgewichtes zeigen, sind in Abb. 3a, b, c dargestellt. Daraus ist zu entnehmen, daß die Leitfähigkeiten bei einem bestimmten O_2-Partialdruck, gleichgültig ob man vom Vakuum oder von atmosphärischen Drucken ausgeht, stets auf denselben Meßwert zulaufen, daß dieser Endwert also einem wirklichen

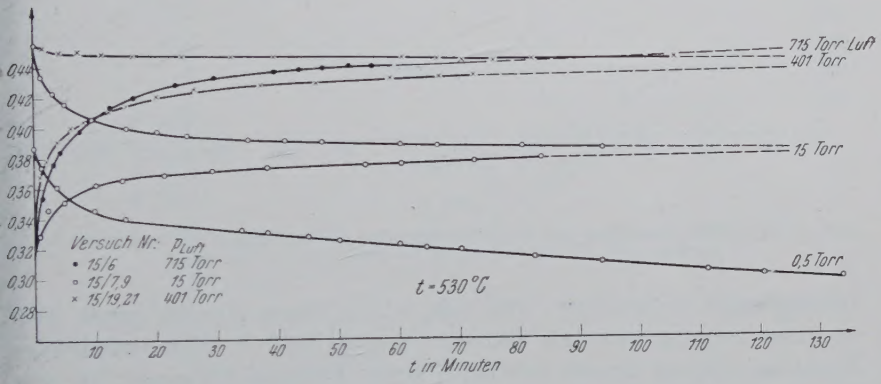


Abb. 3a

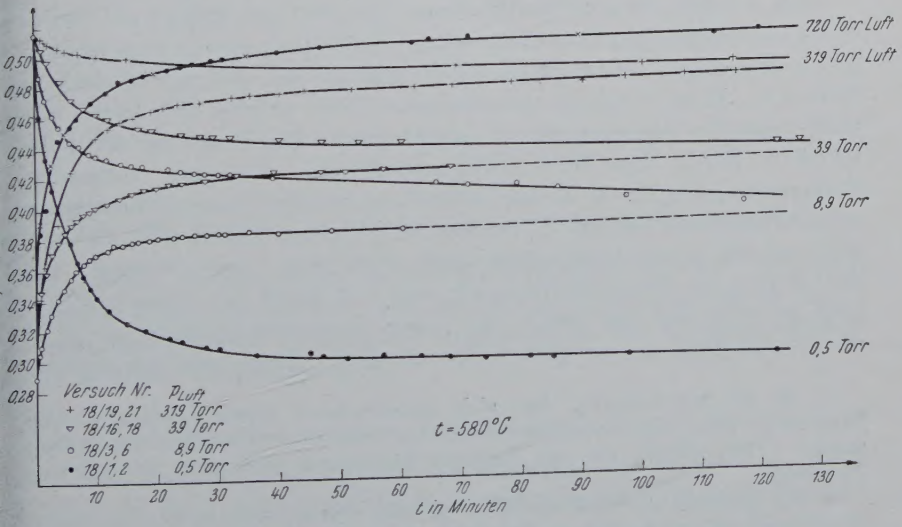


Abb. 3b

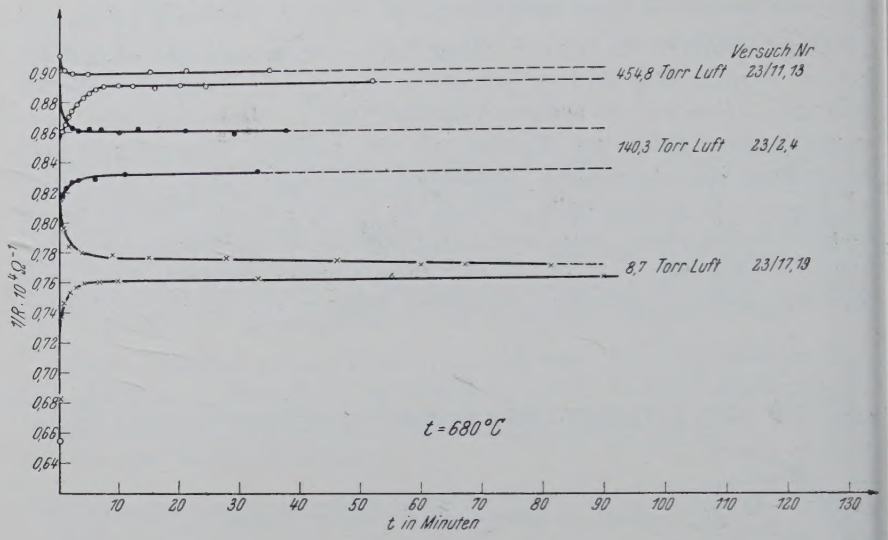


Abb. 3 c

Abb. 3. Die zeitliche Einstellung von Gleichgewichtswerten der Leitfähigkeit bei bestimmten Luftdrucken. Abb. 3 a bei 530° C, 3 b bei 580° C und 3 c bei 680° C

Gleichgewicht entspricht[18]. Die Auswertung dieser Kurven ergab, daß sich der Vorgang nicht als Diffusion deuten ließ[19, 20]. Eine einheitliche Reaktionsordnung konnte nur bei höheren Drucken für einen Teil der Messungen nachgewiesen werden[20].

Abb. 4 bringt für drei Temperaturen (530, 580 und 680° C) die Sauerstoff-Druckabhängigkeit der elektrischen Leitfähigkeit unserer Kupferoxydfolien. Messungen an der gleichen Folie ergaben sehr gut reproduzierbare Meßwerte. Beim Vergleich verschiedener Folien zeigten sich kleine Abweichungen im Absolutwert der Leitfähigkeit. Die Änderung der Leitfähigkeit durch den äußeren Sauerstoffdruck wird mit steigender Temperatur geringer. So ist der Unterschied zwischen sauerstoffbeladenen und -unbeladenen bei 680° C, bei den untersuchten Folien, 0,03 bis 0,07, während die Gesamtleitfähigkeit zirka 0,28 ($Ohm^{-1}\,cm^{-1}$) beträgt. Bei 580° C wird die Gesamtleitfähigkeit von 0,16 durch den Sauerstoff um 0,06 bis 0,07 und bei 530° C mit einer Gesamtleitfähigkeit von 0,14 um 0,06 bis 0,08, also um etwa 50% verändert. Daraus läßt sich ersehen,

[18] Es ist anzunehmen, daß sich entsprechend dieser Gleichgewichtseinstellung eine Umsatzverminderung des Stickoxydulzerfalles bemerkbar macht. Dies dürfte die als Sauerstoffhemmung bekannte Erscheinung darstellen.

[19] *H. Dünwald* und *C. Wagner*, Z. physik. Chem., Abt. B. **24**, 53 (1934).

[20] *E. Fessler*, Dissertation Univ. Innsbruck (1953).

daß der absolute Betrag der Leitfähigkeit, die durch den Kontakt mit Sauerstoff zustande kommt, sich über ein verhältnismäßig großes Temperaturintervall nicht stark ändert, und daß diese bei niederen Temperaturen einen Großteil der Stromleitung ausmacht. Somit wird der flachere Ast der Kurve I (Gerade b, Abb. 2) im wesentlichen durch

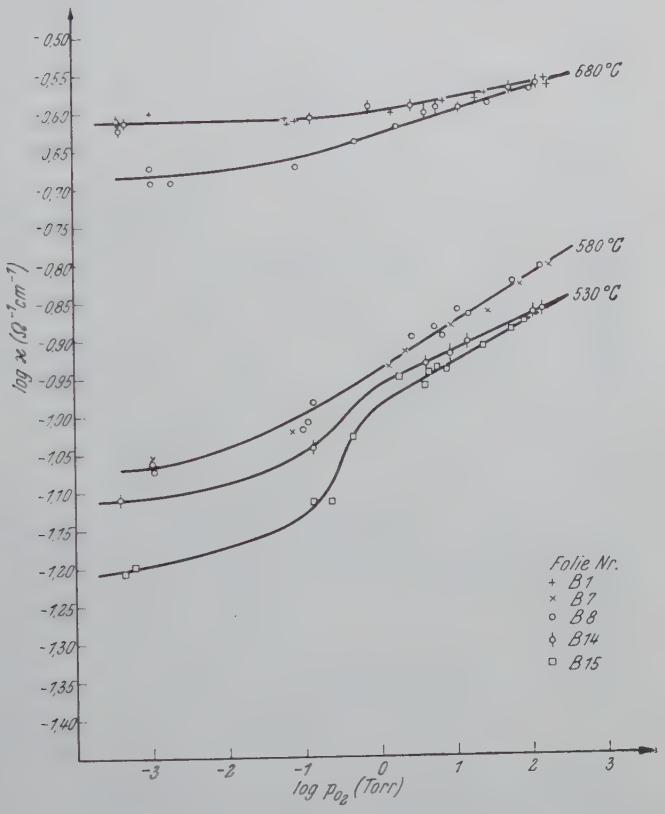


Abb. 4. Die Abhängigkeit der Leitfähigkeit der Kupferoxydfolien vom Sauerstoffdruck

die geringe Leitfähigkeits-Temperaturabhängigkeit der mit Sauerstoff belegten Folie hervorgerufen. Der Sprung in den 530°-Kurven der Abb. 4 deutet eine stärkere Bindung des Sauerstoffs an das Kupferoxydgefüge bei niederen Temperaturen an.

Änderung der elektrischen Leitfähigkeit unter Stickoxydul

Beim Zulassen von N_2O zur Kupferoxydprobe bei 530 bis 680° C ändert sich die Leitfähigkeit, indem sie sich asymmetrisch einem Endwert nähert, und zwar in Kurven, die mit denen in Abb. 3 (unter Sauerstoff-

druck) völlig identisch sind. Nur muß man, um eine Übereinstimmung der Absolutwerte zu erhalten, den halben Partialdruck des N_2O an Stelle des Sauerstoffpartialdruckes einsetzen[20]. Das N_2O wirkt also auf die

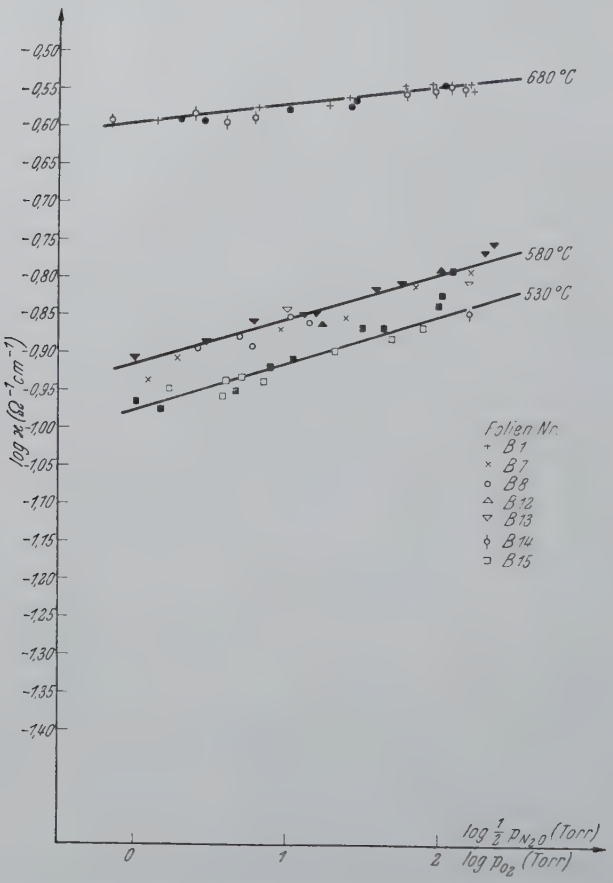


Abb. 5. Die Abhängigkeit der Leitfähigkeit der Kupferoxydfolien vom Sauerstoff- (p_{O_2}) und Stickoxyduldruck ($1/2\ p_{N_2O}$)

Kupferoxydfolie genau so, als ob es schon am Beginn der Reaktionszeit völlig zerfallen wäre:

$$N_2O \rightarrow N_2 + {}^1/_2\, O_2. \qquad (3)$$

Abb. 5 zeigt die gute Übereinstimmung der Sauerstoff- und Stickoxydulversuche. Die schwarz ausgefüllten Zeichen sind die Stickoxydulmeßpunkte ($^1/_2$ Partialdruck), während die leeren Zeichen die Sauerstoffwerte darstellen.

Auch die Befunde von *Wagner* und *Hauffe*[21] über den Einfluß von Sauerstoff und Stickoxydul auf die Leitfähigkeit einer Nickeloxydfolie lassen sich in gleicher Weise auswerten. Rechnet man die N_2O-Partialdrucke nach Gl. (3) in die entsprechenden Sauerstoffdrucke um, so ordnen sich alle Meßpunkte der Abb. 6a — wie beim CuO — längs einer einzigen Geraden an (Abb. 6b).

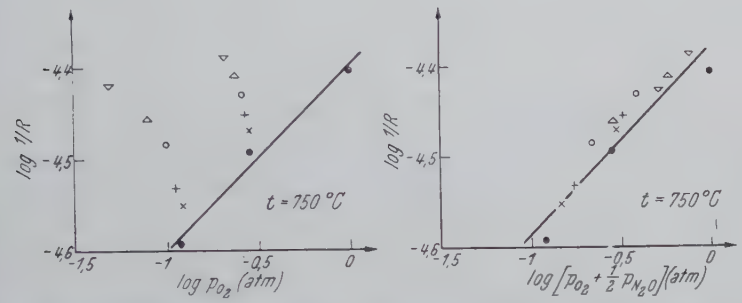


Abb. 6. Die Abhängigkeit der Leitfähigkeit einer Nickeloxydfolie a) vom Sauerstoffdruck (p_{O_2}) und b) von der Summe von Sauerstoff- und Stickoxyduldruck ($p_{O_2} + 1/2\, p_{N_2O}$)

• O_2 (+ N_2)	o O_2 + 0,2 atm N_2O
× O_2 + 0,05 atm N_2O	△ O_2 + 0,4 atm N_2O
+ O_2 + 0,1 atm N_2O	▽ O_2 + 0,8 atm N_2O

Die hier mitgeteilten Versuche wurden im Rahmen einer Dissertation im Physik.-Chem. Institut der Universität Innsbruck durchgeführt[20]. Für wertvolle Unterstützung und Hinweise sowie für die Stellung des Themas sind wir Frau Prof. Dr. *E. Cremer* zu herzlichem Dank verpflichtet.

[21] *C. Wagner* und *K. Hauffe*, Z. Elektrochem. **44**, 172 (1938).

Untersuchungen in den Dreistoffsystemen: Molybdän-Silizium-Bor, Wolfram-Silizium-Bor und in dem System: VSi_2—$TaSi_2$

Von

H. Nowotny, E. Dimakopoulou und **H. Kudielka**

Aus dem Physikalisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule, dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien und der Metallwerk Plansee GmbH. Reutte, Tirol

Mit 6 Abbildungen

(Eingegangen am 20. Dezember 1956)

Die grundsätzliche Aufteilung der Phasenfelder des Dreistoffsystems: Mo-Si-B wird in einem Schnitt bei 1600° C gegeben. Es tritt eine ternäre $Mo_5(Si, B)_3$-Phase mit T 2-Struktur auf, welche mit Mo-MK, Mo_3Si, Mo_5Si_3-T 1-Typ, Mo_2B und MoB im Gleichgewicht steht. Es existiert auch die isotype Kristallart im Dreistoffsystem: W-Si-B. Die Existenz eines borreichen Silicoborids wird wahrscheinlich gemacht. Silizium nimmt etwas Bor in fester Lösung auf. Zwischen VSi_2 und $TaSi_2$ besteht eine lückenlose Mischreihe.

Neben hochschmelzenden Siliziden der Übergangsmetalle wurden in neuerer Zeit auch Boride mit ähnlichen Eigenschaften hergestellt und deren Aufbau erforscht; die meisten strukturchemischen Arbeiten auf dem Gebiet der Metallboride stammen von *R. Kiessling*[1]. Im Zusammenhang mit dem Auftreten ternärer Phasen[2] im Bereich der Metallsilizide bei 40 At.-% Si in Gegenwart geringer Mengen an kleinen Metalloiden begannen wir auch die Rolle des Bors zu studieren[3]. Mit Rücksicht auf die Bedeutung solcher Materialien als hochwarmfeste Cermets einerseits — ein besonderer Zunderschutz soll bei borhaltigen Siliziden durch

[1] Vgl. *R. Kiessling*, in Fortschr. chem. Forsch. **3**, 41 (1954).

[2] *R. Kieffer, F. Benesovsky* und *B. Lux*, Planseeber. Pulvermetallurgie **4**, 30 (1956).

[3] *H. Nowotny, B. Lux* und *H. Kudielka*, Mh. Chem. **87**, 447 (1956).

die Bildung von Borsilikaten gegeben sein[4] — und im Hinblick auf die kristallchemischen Beziehungen zwischen Siliziden und Boriden anderseits sollte daher der grundsätzliche Aufbau eines Metall-Silizium-Bor-Systems ermittelt werden. In ähnlicher Weise wurden bereits zahlreiche Kombinationen der Übergangsmetalle der 4 *a*-, 5 *a*- und 6 *a*-Gruppe (Metall-Si-C[5, 6], Metall-Si-N[6], Metall-Si-O[6]) studiert. Gegen Abschluß dieser Untersuchung gelangte uns eine Arbeit von *J. A. Stavrolakis, H. N. Barr* und *H. H. Rice*[7] über Borid-Cermets zur Kenntnis, die unter anderem die Kombination Mangan-Silizium-Bor auf ihr Verhalten hinsichtlich von Warm- und Zunderfestigkeit prüften.

Herstellung der Legierungen

Es wurden für Molybdän, Wolfram und Silizium die gleichen Ausgangsmaterialien wie in früheren Untersuchungen[3] eingesetzt. Für einen Teil der Proben benutzten wir *Degussa*-Bor (~ 83% B), für den Rest Bor (95,2% B) der Fa. *Norton*.

Nach Einwaage der Pulver in entsprechenden Verhältnissen und gründlicher Mischung wurden Preßlinge hergestellt, welche bei 1200° C in Wasserstoffatmosphäre[8] 1 Std. gesintert wurden. Von den auf diese Weise gewonnenen Sinterproben wurde jeweils ein Teil (etwa $^1/_2$ ccm) im *Kroll*-Lichtbogenofen unter Argon niedergeschmolzen. Das Tempern der geschmolzenen Legierungen geschah auf einer Unterlage, die aus der gesinterten Legierung gleicher Zusammensetzung bestand (Wolfram-Rohr-Kurzschlußofen, 12 Stdn., 1600° C, Argonatmosphäre[3]). Die Untersuchung der Legierungen erfolgte in erster Linie röntgenographisch; daneben wurden orientierende Schmelzpunktsmessungen, Dichtebestimmungen und Gefügebeobachtungen ausgeführt.

Die Randsysteme

Molybdän-Silizium[9] und Molybdän-Bor[10] sind recht eingehend untersucht und bereits mehrfach beschrieben worden[11]. Dagegen sind über das Paar Silizium-Bor nur wenig Angaben zu finden. *J. A. Stavrolakis,*

[4] *O. E. Accountius, H. H. Sisler, T. S. Shevlin* und *G. A. Bole*, J. Amer. Ceram. Soc. **37**, 173 (1954). — *H. M. Greenhouse, R. F. Stoops* und *T. S. Shevlin*, ebenda **37**, 203 (1954).

[5] *H. Nowotny, E. Parthé, R. Kieffer* und *F. Benesovsky*, Mh. Chem. **85**, 255 (1954).

[6] *L. Brewer* und *O. Krikorian*, AEC. UCRL 2544 Univ. of California (1954).

[7] *J. A. Stavrolakis, H. N. Barr* und *H. H. Rice*, Bull. Amer. Ceram. Soc. **35**, 47 (1956).

[8] *B. Lux*, Planseeber. Pulvermetallurgie **4**, 7 (1956).

[9] *R. Kieffer* und *E. Cerwenka*, Z. Metallkunde **43**, 101 (1952). — *J. L. Ham*, Trans. Amer. Soc. Mech. Eng. **73**, 723 (1951).

[10] *R. Steinitz, I. Binder* und *D. Moskowitz*, J. Metals **4**, 982 (1952).

[11] *R. Kieffer* und *P. Schwarzkopf*, Hartstoffe und Hartmetalle. Wien: Springer-Verlag. 1953.

H. N. Barr und *H. H. Rice*[8] erhielten kompakte Preßlinge aus Silizium (99,8% Si) und Bor (97,6% B), die bei 1400° C in Heliumatmosphäre gesintert wurden. Mit Sicherheit wird in solchen Körpern immer nur Silizium nachgewiesen; diese Beobachtung trifft auch für handelsübliches Silicoborid zu. Da schon früher bis 1725° C keine Bildung von Siliciboriden gefunden werden konnte[12], verliefen die Versuche der genannten Verfasser, ein Silicoborid bei 1400° C herzustellen, naturgemäß ebenfalls negativ. Trotzdem ließ sich durch Gefügeuntersuchungen an gesinterten sowie heißgepreßten (1500° C) Proben neben Silizium und Bor noch eine dritte Phase nachweisen. Indessen wird angenommen, daß es sich bei dieser unbekannten Phase eher um ein Oxyd handelt, welches demnach auf

Tabelle 1. Bezeichnung und Zusammensetzung der untersuchten Mo-Si-B-Proben

Nr.	Mo	Si	B	Nr.	Mo	Si	B
	in At. %				in At. %		
1	80	10	10	38	10	25	65
2	70	20	10	39	10	75	15
3	62	28	10	40	15	60	25
4	55,7	34,3	10	41	20	35	45
4a	45	45	10	42	20	15	65
5	33,3	56,7	10,0	43	60	—	40
6	25	65	10	44	53	—	47
7	25	50	25	45	47	—	53
8	40	40	20	46	40	5	55
10	64,3	14,3	21,4	47	40	15	45
11	70,0	10,0	20,0	48	48,5	48,5	3,0
14	57,5	7,5	35,0	49	62,5	18,75	18,75
15	45,2	19,2	35,6	50	65	7	28,0
16	32,5	32,5	35,0	51	55	15	30
17	32	18	50	52	55	20	25
18	37,2	7,8	55,0	53	60	20	20
23	59,6	35,4	5,0	54	57	25	18
24	53,3	31,7	15,0	55	45	40	15
25	50,2	29,8	20,0	56	43	35	22
26	47	28	25	57	38	35	27
27	44	26	30	60	60	6	34
28	40,8	24,2	35,0	61	57	10	33
31	—	5	95	62	72,5	5,5	22,0
32	—	10	90	63	57,0	15,0	27,5
33	—	15	85	64	60	22	18
34	—	20	80	65	75	15	10
35	10	5	85	66	62,5	25,0	12,5
37	10	10	80	67	66	24	10

[12] *L. Brewer, D. L. Sawyer, D. H. Templeton* und *C. H. Dauben*, J. Amer. Ceram. Soc. **34**, 173 (1951).

die Verunreinigung des Bors zurückginge. Dagegen führt *C. F. Powell*[13] ein Silicoborid unbekannter Zusammensetzung an, das als Niederschlag aus der Dampfphase bei Vereinigung von $SiCl_4$ und BCl_3 gewonnen wird. Dieses Silicoborid als SiB_n bezeichnet, weist mit 2750 ± 70 (Knoop, 100 g) eine beträchtliche Härte auf.

Der Schnitt durch das Dreistoffsystem Mo-Si-B bei 1600° C

Die Lage der von uns untersuchten Legierungen geht aus Tabelle 1 hervor. Die Proben Nr. 15, 26, 52, 53, 54 und 56 wurden sowohl im

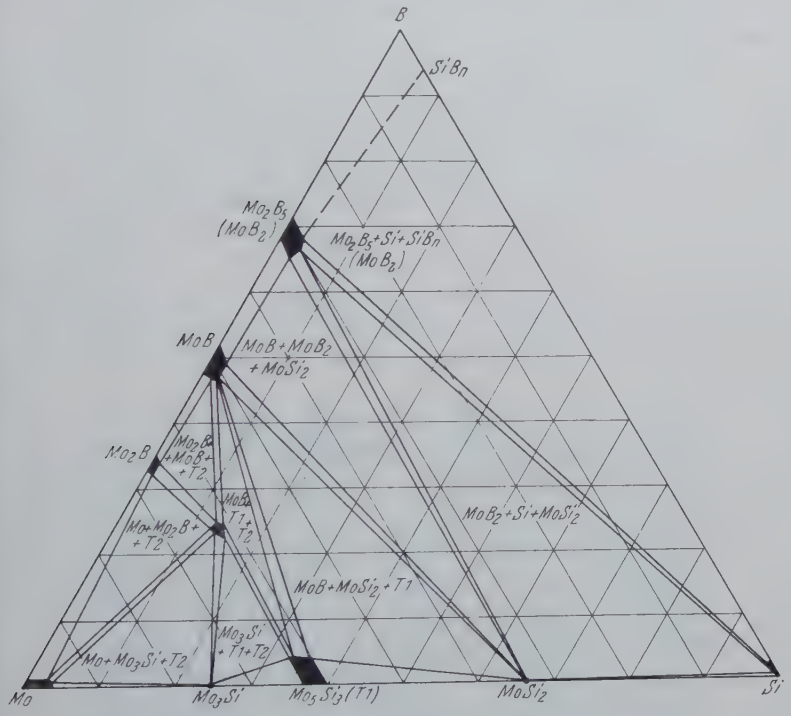


Abb. 1. Aufteilung der Phasenfelder im System Mo—Si—B (1600° C)

gesinterten wie auch im geschmolzenen und anschließend getemperten Zustande röntgenographiert. Im Falle von Legierung Nr. 26 und 56 besteht kein Unterschied im Aufbau zwischen getemperten Proben einerseits und den nach Schmelzen abgeschreckten andrerseits; bei den restlichen Proben ist lediglich das Mengenverhältnis der beteiligten

[13] *C. F. Powell* in *I. E. Campbell*, High Temperature Technology. New York: J. Wiley and Sons, Inc.; London: Chapman and Hall, Lim. 1956.

Kristallarten etwas verschoben. Demnach reichen wegen der stark exothermen Bildung der Boride bzw. Silizide bereits die niedrigen Sintertemperaturen für eine weitgehende Gleichgewichtseinstellung aus. Die Zusammensetzung einiger Legierungen wurden zudem analytisch kontrolliert.

Der Aufbau des Dreistoffsystems ist durch das Auftreten einer ternären Kristallart im Teilbereich Mo-$MoSi_2$-MoB_2 (Mo_2B_5) gekennzeichnet. Die ternäre Phase mit der Idealformel „$Mo_5(Si_{1/3}B_{2/3})_3$" steht im Gleichgewicht mit Mo-MK, Mo_3Si, Mo_5Si_3-MK($T1$), Mo_2B- und MoB-MK; sie besitzt die von uns im Gebiet von M_5X_3-Phasen mehrfach aufgefundene, neu ermittelte $T2$-Struktur[14]. Der $T2$-Typ wurde bisher, bei reinem Nb_5Si_3, Ta_5Si_3, α-Ta_5Ge_3 beobachtet[15] und die Isotypie von Cr_5B_3 mit der $T2$-Struktur wahrscheinlich gemacht[16]. Die ternäre Kristallart Mo-Si-B stellt daher ein Übergangsglied zwischen den Siliziden und Boriden der hochschmelzenden Übergangsmetalle dar[17]. Daß ein teilweiser Austausch von Silizium durch Bor in dieser Klasse von Verbindungen erfolgen kann, war bereits durch die vorausgegangene Arbeit[3] gezeigt worden. In ganz analoger Weise drückt sich nämlich die Austauschbarkeit von Silizium und Bor in der Bildung der Mischphase von $Mo_5(Si, B)_3$ im $T1$-Typ, aber auch in geringem Umfange bei anderen im Mo-Si-B-System beteiligten Phasen aus. Bemerkenswerterweise löst sich etwas Bor in festem Silizium unter Gitterkontraktion (siehe weiter unten).

Die ternären Phasen $Mo_5(Si, B)_3$ und $W_5(Si, B)_3$ mit T_2-Struktur

Die Legierungen Nr. 10, 11, 49, 50, 60 und 61 enthalten als Hauptanteil die ternäre Kristallart $Mo_5(Si, B)_3$, wobei insbesondere in Probe Nr. 10 neben röntgenographisch gerade noch feststellbaren Anteilen an Mo_3Si praktisch nur die ternäre Kristallart vorliegt. Das Gefügebild (Abb. 2) bestätigt diesen Befund; außer der Matrix $Mo_5(Si_{1/3}B_{2/3})_3$ mit einer Mikrohärte von rund 1670 kg/mm² (50 g Belastung) erkennt man nur noch wenige Mo_3Si-Kristallite, die eine merklich geringere Mikrohärte aufweisen. Die Mikrohärte der ternären Kristallart liegt, wie zu erwarten, höher als jene der reinen Molybdän-Silizide, scheint aber auch diejenige der reinen Molybdän-Boride zu übertreffen, da *R. Kieffer*,

[14] *E. Parthé, B. Lux* und *H. Nowotny*, Mh. Chem. **86**, 859 (1955).

[15] Verbindungen dieser Formel können auch als $T1$- oder $D8_8$-Typ auftreten bzw. durch Einbau geringer Mengen an kleinen Metalloiden stabilisiert werden.

[16] *H. Nowotny, A. W. Searcy* und *J. E. Orr*, J. Physic. Chem. **60**, 677 (1956).

[17] Dieses Ergebnis wurde unabhängig von *B. Aronsson* gefunden; Herrn Dr. *B. Aronsson* danken wir bestens für seine briefliche Mitteilung.

F. Benesovsky und *E. R. Honak*[18] für die härteste Phase Mo_2B einen Wert von 1660 kg mm² (100 g Belastung) angeben. Desgleichen ist in

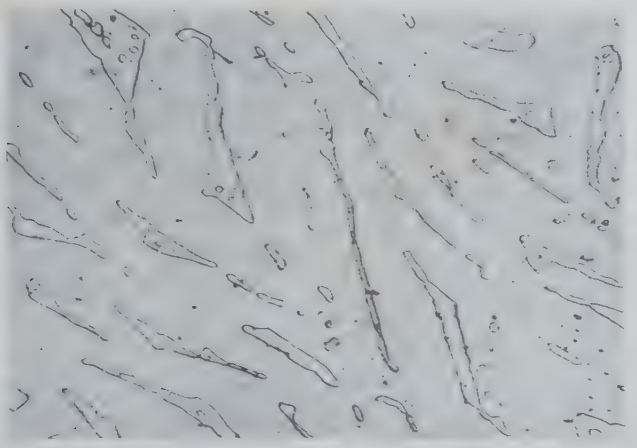


Abb. 2. Gefüge einer Mo-Si-B-Legierung mit 64,3 At.-% Mo, 14,3 At.-% Si und 21,4 At.-% B. Mo_3Si-Kristalle in der Matrix von T_2; 500fach

Abb. 3 (Gefüge der Legierung Nr. 50) die $T2$-Phase als Primärkristallart in überwiegender Menge neben dem Eutektikum $T2 + Mo_2B$ zu sehen.

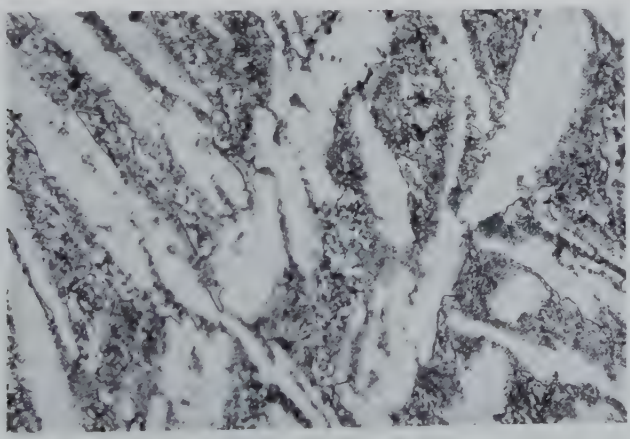


Abb. 3. Gefüge einer Mo-Si-B-Legierung mit 65 At.-% Mo, 7 At.-% Si und 28 At.-% B; 450fach

Die ternäre Phase besitzt einen homogenen Bereich, der sich auf Grund der Gitterabmessungen mehr in Richtung auf einen wechselnden Gehalt,

[18] *R. Kieffer, F. Benesovsky* und *E. R. Honak*, Z. anorg. Chem. **268**, 191 (1952).

Tabelle 2. Auswertung der Pulveraufnahmen der ternären $Mo_5(Si, B)_3$- und $W_5(Si, B)_3$-Phasen mit $T2$-Typ. Cr-Kα-Strahlung

	Mo-Si-B					W-Si-B		
(hkl)	$10.^3 \sin^2 \Theta$ gefunden	$10.^3 \sin^2 \Theta$ berechnet	Int. geschätzt	Int. berechnet statistisch	Int. berechnet geordnet	$10.^3 \sin^2 \Theta$ gefunden	$10.^3 \sin^2 \Theta$ berechnet	Int. geschätzt
(002)	—	43,1	—	1,6	—	—	43,4	—
(110)	—	72,5	—	0,9	—	—	71,7	—
(112)	114,7	115,6	sss	44,8	38,8	117,0	115,1	sss
(200)	—	145,0	—	5,9	3,4	—	143,3	—
(004)	172,0	172,3	ss	37,8	38,8	178,6	173,6	sss
(202)	192,2	188,0	m	45,2	35,6	192,2	186,7	mst
(211)		192,0		167,2	188,0		190,0	
(114)	244,8	244,8	s	99,6	122,0	248,5	245,3	s
(213)	277,7	278,1	st	350,4	328,0	279,2	276,8	st
(220)	289,5	289,9	ss	34,4	40,0	288,7	286,6	sss
(105)	—	305,5	—	—	—	—	307,1	—
(204)	317,6	317,3	m	120,8	134,4	317,6	316,9	mst
(222)	332,3	333,0	—	8,2	5,0	—	330,9	—
(310)	362,2	362,4	m	178,0	185,2	362,2	358,3	mst
(006)	387,5	387,7	ss—s	49,6	41,9	394,3	390,6	ss
(312)	—	405,5	—	7,3	2,4	—	401,7	—
(215)	448,0	450,5	ss—sss	18,7	14,4	449,5	450,4	ss—sss
(116)	—	460,2	—	—	—	—	462,3	—

(224)	—	462,2	—	3,0	5,2	—	460,2	–	
(321)	—	481,8	–	5,8	4,0		476,6	–	
(206)		532,7	–	0,5	1,6	533,1	533,9	sss	
(314)		534,7		8,4	6,5		531,9		
(323)		568,1		8,3	5,7		563,4	—	
(400)	–	579,7		15,8	10,6	—	573,3	—	
(305)	–	595,3			—	—	593,7	—	
(402)	624,3	622,8	ms	60,7	60,8	622,7	620,0	m	
(411)		626,9		43,1	36,2	646,2	644,9	ss	
(330)	652,8	652,3	ss	25,5	16,0	675,9	677,2	sss	
(226)	677,6	677,6	sss	45,7	45,5	693,8	694,4	ss	
(008)	689,1	689,3	ss	28,6	26,0	688,9	688,3	sss	
(332)	693,8	695,4	sss	208,0	224,0	708,1	710,8	st	
(217)	708,8	708,9	mst	85,6 *k*	136,0		706,8		
(413)	713,2	713,0	s	62,6	72,0	719,2	716,6	sss	
(420)	724,4	724,8		2,0	—	—	737,0	–	
(325)		740,3	—	137,8	112,0	748,5	748,9	sst	
(316)	750,7	750,1	m	128,8	156,0		746,9		
(404)		752,2		9,8 *k*	5,5	762,0	760,0	sss	
(422)	766,7	767,9	ss	317,2	352,0	820,1	818,5	sst	
(334)	824,2	824,6	st	—	1,1	837,2	837,7	ss	
(208)	—	834,2	—	13,8	13,8	881,9	880,4	sss	
(415)	–	885,4	–	1,5	5,1	—	890,2	—	
(424)	—	897,1	—	3,0	3,0	906,6	906,6	s	
(431)	—	916,8	—	12,8	16,0	—	931,6		
(510)	—	942,2	—	48,0	47,2	964,2	963,9	sss	
(406)	973,0	967,5	m	138,0	166,0	979,7	981,0	s	
(228)	986,0	979,2	s	162,4	98,4	975,5	975,0	ss	
(512)		985,3							

Metall einerseits und Si + B andrerseits, als auf ein variables Verhältnis Silizium : Bor erstreckt. Als Gitterkonstanten wurden in Legierung Nr. 10 die Werte $a = 6{,}001\ kXE$ und $c = 11{,}01\ kXE$ ermittelt. Das Diagramm gleicht bezüglich der Intensitäten praktisch vollkommen einer Aufnahme der $T2$-Struktur von Nb_5Si_3 bzw. ν-Ta_5Ge_3. Der Intensitätsberechnung wurden die Parameter $x_{MO} = 0{,}160$, $z_{MO} = 0{,}143$ und $x_B = 0{,}375$ zugrunde gelegt (Tabelle 2), wobei sich der Wert von $z_{MO} = 0{,}143$ aus einer Parametervariation ergab; dadurch ließen sich vor allem beobachtete und berechnete Intensität des eindeutig fest-

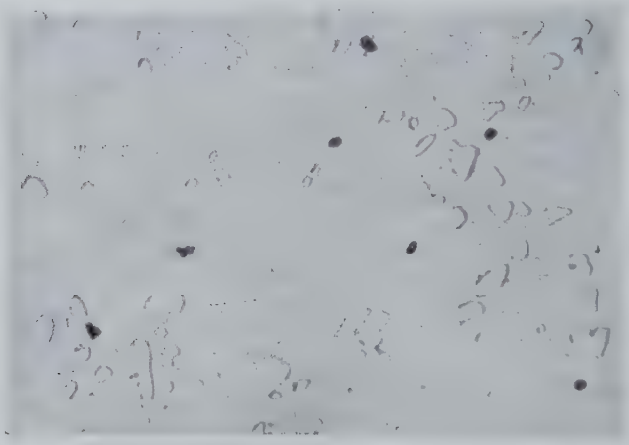


Abb. 4. Gefüge einer Mo-Si-B-Legierung mit 59,6 At.-% Mo, 35,4 At.-% Si und 5,0 At.-% B; 450fach

stellbaren Reflexes (215) in Übereinstimmung bringen. Interessant ist hier die grundsätzlich mögliche Aufteilung der Bor- und Siliziumatome auf zwei verschiedene Punktlagen, und zwar auf 8 h) und 4 a), entsprechend einer Idealformel Mo_5B_2Si. Der Fall einer solchen Teilordnung wurde berechnet und der statistischen Verteilung gegenübergestellt; eine Entscheidung läßt sich jedoch auf diese Weise kaum herbeiführen.

Wegen der kristallchemischen Ähnlichkeit von Molybdän und Wolfram untersuchten wir in dem entsprechenden Konzentrationsbereich einige W-Si-B-Legierungen, die nach dem gleichen Verfahren wie die analogen Mo-Si-B-Proben hergestellt wurden. Es konnte dadurch das Bestehen der analogen Phase nachgewiesen werden; die Auswertung eines Röntgenogrammes einer fast homogenen Probe mit 58 At.-% W, 27 At.-% B und 25 At.-% Si ist in Tabelle 2 mit aufgenommen ($a = 6{,}035$; $c = 10{,}97\ kXE$). Während das Verhältnis Si : B bei der ternären Mo-Si-B-Phase mehr bei 1 : 2 zu liegen kommt, scheint im Falle W-Si-B die Zusammensetzung durch $W_5(Si_{1/2}B_{1/2})_3$ besser

wiedergegeben zu sein. Dies ist im Hinblick auf die Stabilitätsverhältnisse der M_5X_3-Phasen interessant, wie dies in einer Tabelle der Arbeit *E. Parthé, B. Lux* und *H. Nowotny*[14] angegeben wurde. Der $T2$-Typ ist bisher bei den reinen Siliziden und Germaniden der 5 *a*-Gruppe gefunden worden. In der 6 *a*-Gruppe existiert offensichtlich eine Systematik in der Reihenfolge: Cr_5B_3-$Mo_5(B_{2,3}Si_{1,3})_3$-$W_5(B_{1,2}Si_{1,2})_3$, wobei eine Stabilisierung der $T2$-Struktur bei Wolfram mit mehr Silizium als beim Molybdän erfolgt. Beim Chrom gibt es bloß das reine Borid. Die Möglichkeit einer Aufnahme von Silizium in dieses Chrombromid sollte deshalb eingehend geprüft werden. Man wird annehmen müssen, daß in der 5 *a*-Gruppe das Vanadin-Silizid ($T2$) ebenfalls durch Bor stabilisiert wird.

Wie bereits früher festgestellt, nimmt die $T1$-Phase Mo_5Si_3 Bor unter Verkleinerung der Zelle auf. Bei 1600° C ist die Löslichkeit etwas geringer als 5 At.-% B; die Gitterkonstanten liegen für diesen $T1$-Mischkristall bei $a = 9.62$ und $c = 4.87$ *k X E*. Das Gefüge (Abb. 4) der Legierung Nr. 23 läßt neben der Matrix von T_1 etwas MoB erkennen. Eine nennenswerte Löslichkeit von Bor in $MoSi_2$ konnte auf röntgenographischem Wege nicht gefunden werden; auch weist eine Probe, in der gemäß Ansatz 10 At.-% Si im $MoSi_2$ durch Bor ersetzt werden sollte, eindeutig heterogenen Charakter auf. Hingegen sei in diesem Zusammenhang vorweggenommen, daß Aluminium nicht nur von $MoSi_2$ aufgenommen wird, sondern auch die ternäre Kristallart $Mo(Si, Al)_2$ mit $C40$-Typ stabilisiert[19]. Eine geringfügige, an den Gitterparametern noch merkbare Löslichkeit von Silizium in Mo_2B und α-MoB wird beobachtet: der Einbau von Silizium erfolgt unter Zunahme der *a*- und *c*-Achsen. Insbesondere ist die Änderung des Verhältnisses *c*/*a* bei α-MoB an den Reflexen (217) und (10.13) in Cr-Aufnahmen gut erkennbar. Die Kristallarten β-MoB und Mo_3B_2 sind oberhalb 1600° C beständig[10], sollen daher im isothermen Schnitt (1600°) nicht auftreten. Im Einklang damit steht der Befund, daß eine Mo-B-Legierung mit 40 At.-% B selbst nach Abschrecken in der Hauptsache Mo_2B und MoB enthält; lediglich wenige schwache Linien des Röntgenogramms weisen auf das Vorhandensein einer weiteren Phase (Mo_3B_2) hin. β-MoB läßt sich durch Abschrecken stabilisieren und geht nach Tempern zweiphasig in die Tieftemperaturform α-MoB über. Die CrB-Struktur konnten wir bestätigen, wobei sich die von uns ermittelten Gitterkonstanten nur wenig von den bisher angegebenen Werten unterscheiden ($a = 3{,}12$, $b = 8{,}50$ und $c = 3{,}10_5$ *k X E*). In MoB_2 scheint Silizium unter Vergrößerung der Gitterparameter ein wenig löslich zu sein; allerdings ist dessen Abhängigkeit von der Konzentration in den homogenen Bereichen des Randsystems Mo-B selbst nicht genau bekannt.

[19] Unveröffentlichte Untersuchungen im Teilsystem: $MoSi_2$-Si-Al.

Da die Temperatur des hier untersuchten Schnittes etwa mit der eutektoiden Reaktion $MoB_2 \rightarrow Mo_2B_5 + MoB$ zusammenfällt, tritt in den Legierungen einerseits MoB_2 und andrerseits die Phase Mo_2B_5 auf. Aus der Tatsache, daß die borreichen Proben meist MoB_2, die siliziumreichen Legierungen bevorzugt Mo_2B_5 im Gleichgewicht enthielten, kann man, wenn es sich nicht um Temperaturschwankungen handelt, auf eine erhöhte Stabilität des $Mo_2(B, Si)_5$-Mischkristalls schließen.

Zweifelsfrei ermitteln läßt sich das Zustandsfeld $MoB_2(Mo_2B_5) + + MoSi_2 + Si$, wogegen die Ergebnisse im Teilbereich $MoB_2(Mo_2B_5)$-B-Si

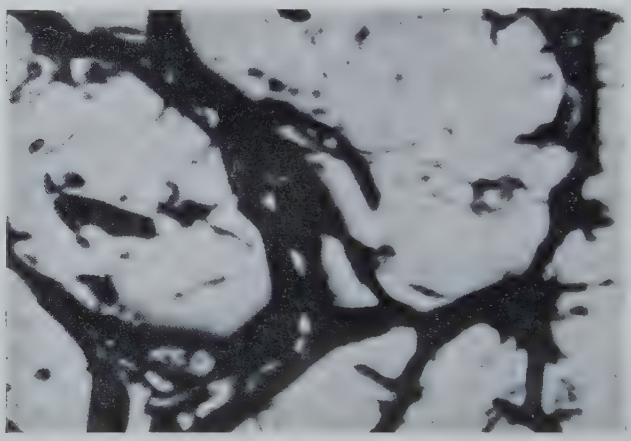


Abb. 5. Gefüge einer Si-B-Probe mit 95 At.-% B und 5 At.-% Si; 120fach

noch nicht in allen Einzelheiten gesichert sind. Der Grund hierfür liegt in der ungenügenden Kenntnis der borreichen Seite des Randsystems B-Si selbst. Die im *Kroll*-Ofen niedergeschmolzenen Bor-Silizium-Proben sowie borreiche Dreistofflegierungen wurden nicht nachträglich geglüht. Ein anderer Teil der in diesem Gebiet zur Untersuchung gelangenden Legierungen wurde durch Heißpressen gewonnen, doch dürften hier bereits die Verunreinigungen im Bor von störendem Einfluß sein. Im Randsystem B-Si sowie im gesamten Bereich MoB_2 bzw. Mo_2B_5-B-Si tritt bis nahe gegen 90 At.-% B stets Silizium auf. So enthält eine Schmelzprobe, die laut Ansatz aus 80 At.-% B und 20 At.-% Si besteht, noch gut nachweisbares Silizium mit einer Gitterkonstanten $a_w = 5{,}395$. Aus diesem gegenüber jenem für Reinsilizium (5,42 *k X E*) merklich verschiedenen Wert geht die Löslichkeit von Bor in festem Silizium hervor. Im Röntgenogramm zeigt sich dabei neben den Si-MK-Interferenzen ein Linienmuster, das bei der mit 95 At.-% B angesetzten B-Si-Legierung fast rein vorliegt. Nachdem das Streuvermögen des Siliziums beträchtlich

und dieses bei 95 At.-% B auftretende Diagramm weder mit einer der beiden bekannten Bormodifikationen zu identifizieren ist, liegt die Annahme für das Bestehen eines borreichen Silicoborides (SiB_n, $n \geqq 10$) nahe. Der Regulus einer derartigen Probe, deren Schmp. bei etwa 2000° C liegt, hat metallischen Charakter; das Gefüge (Abb. 5) macht in der Hauptsache einen homogen, grobkristallinen Eindruck. Bezüglich der Erprobung solcher spezifisch außerordentlich leichten Körper als hochwarm- und zunderfeste Cermets sei auf die oben zitierte Stelle verwiesen[7].

Es fehlt aber nicht nur der Anschluß von dieser Kristallart SiB_n nach dem reinen Bor, sondern auch die Identifizierung von weiteren Kristallarten, wovon eine sehr feinkristallin, eine andere relativ grobkristallin ist. Ob es sich hierbei um andere Bormodifikationen bzw. noch borreichere Boride oder um Phasen handelt, die durch die Anwesenheit von Verunreinigungen bedingt sind, können nur Versuche mit ganz reinem Bor erweisen.

Die Phasenfelderaufteilung im System W-Si-B bei etwa 1700° C unterscheidet sich insoferne, als die ternäre $T2$-Phase nicht mit Wolfram bzw. W-MK, sondern mit W_2B + T1 im Gleichgewicht steht.

Der quasibinäre Schnitt: VSi_2-$TaSi_2$

Als Nachtrag zu einer ausführlichen Arbeit über Disilizidsysteme seien nachstehend die Daten für den quasibinären Schnitt VSi_2-$TaSi_2$

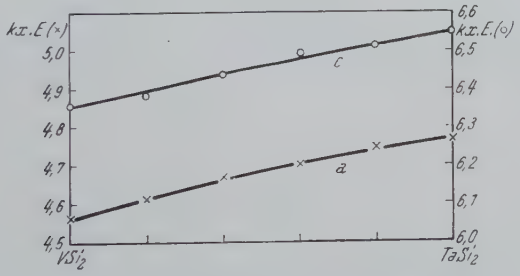


Abb. 6. Quasibinärer Schnitt: VSi_2-$TaSi_2$

angeführt, welche das Bestehen eines lückenlosen Überganges zwischen diesen isotypen Disiliziden (C 40-Struktur) beweisen. Die Achsenlängen der Elementarzelle nehmen von VSi_2 nach $TaSi_2$ ziemlich gleichmäßig zu (Abb. 6). Proben mit 20, 40, 60 und 80 Mol.-% $TaSi_2$ wurden aus Pulvern von VSi_2 und $TaSi_2$ im *Kroll*-Ofen niedergeschmolzen; doch waren die dabei erhaltenen Reguli noch nicht im Gleichgewicht. Das VSi_2-Gitter hatte zwar bereits $TaSi_2$ in fester Lösung aufgenommen, die diffuse Röntgenstreuung wies aber auf einen unstabilen Zustand hin.

Daneben erkannte man noch unverändertes $TaSi_2$. Nach 12stünd. Glühung dieser Proben oberhalb 1300° C erhielten wir jeweils einen homogenen Zustand, der sich durch scharfe Interferenzen auszeichnete. Ob bei tiefen Temperaturen eine Mischungslücke besteht, wurde nicht geprüft. Die raumchemische Bedingung für die Bildung einer lückenlosen Mischreihe ist günstig.

Den Herren Direktor Dr. *R. Kieffer* und Dr. *F. Benesovsky* danken wir bestens für die wertvolle Unterstützung, welche sie der Arbeit angedeihen ließen.

Untersuchungen über Phenthiazinderivate III: Über die Synthese von 10-(Piperazinoalkyl)-phenthiazinen

Von

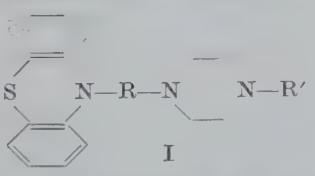
O. Hromatka, F. Sauter und **L. H. Schlager**

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 4. Februar 1957)

Zum Zwecke einer pharmakologischen Untersuchung wurden weitere 10-(Piperazinoalkyl)-phenthiazine und deren Hydrochloride hergestellt. Anders als bei der Veröffentlichung I dieser Reihe erfolgte die Synthese in vorliegender Arbeit durch Umsetzung von 10-(Haloalkyl)-phenthiazinen mit N-Alkyl-, N-Aryl- und N-Aralkylpiperazinen.

In Fortsetzung unserer Arbeiten auf dem Phenthiazingebiet[1–3] wurde eine Reihe weiterer basisch substituierter Phenthiazinderivate für pharmakologische Untersuchungen hergestellt. Die von uns synthetisierten Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel I, in der R



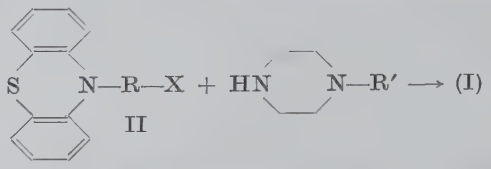
I

einen einfachen geradkettigen oder verzweigten Alkylenrest, R′ den Alkyl-, Aryl- oder Aralkylrest bedeutet. Sie entsprechen somit den von uns schon früher[2] hergestellten 10-(Piperazinoalkyl)-phenthiazinen, welche damals durch Umsetzung von N-(Haloalkyl)-piperazinderivaten mit Phenthiazin-Natrium in einem inerten Lösungsmittel erhalten wurden.

Im Gegensatz dazu wurden die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen 10-(Piperazinoalkyl)-phenthiazine durch Umsetzung von 10-

[1] *O. Hromatka, I. Grass* und *F. Sauter*, Mh. Chem. **87**, 701 (1956).
[2] *O. Hromatka, F. Sauter* und *I. Grass*, Mh. Chem. **88**, 56 (1957).
[3] *O. Hromatka, L. H. Schlager* und *F. Sauter*, Mh. Chem. **88**, 64 (1957).

(Haloalkyl)-phenthiazinen mit den entsprechenden N-monosubstituierten Piperazinbasen nach folgendem Reaktionsschema erhalten:



Dabei bedeutet X Cl oder Br, während R und R′ die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben.

Als 10-(Haloalkyl)-phenthiazine der Formel II wurden die folgenden Verbindungen verwendet:

1. 10-(β-Chloräthyl)-phenthiazin, welches nach *Gilman* und *Shirley*[4] durch Umsetzung von Phenthiazin mit Butyllithium und anschließend mit p-Toluolsulfonsäure-β-chloräthylester erhalten wurde.

2. 10-(β-Brompropyl)-phenthiazin, welches nach *Dahlbom*[5] durch Bromierung von 10-(β-Hydroxypropyl)-phenthiazin mittels PBr_3 in $CHCl_3$ gewonnen wurde.

3. 10-(γ-Brompropyl)-phenthiazin; diese Verbindung wurde durch Bromierung des nach *Dahlbom*[6] durch Reduktion der β-(10-Phenthiazinyl)-propionsäure mit $LiAlH_4$ erhaltenen 10-(γ-Hydroxypropyl)-phenthiazins gewonnen.

Diese Verbindungen wurden mit N-monosubstituierten Piperazinen durch 20- bis 40stünd. Erhitzen in absol. Xylol unter Rückfluß umgesetzt, vorzugsweise in Gegenwart von Cu-Pulver und getrocknetem K_2CO_3. Meist wurde die Piperazinbase in einem Überschuß von 0,2 Mol angewendet. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die hergestellten Verbindungen. [Das als Ausgangsmaterial erwähnte 10-(γ-Brompropyl)-phenthiazin wird als Verbindung I gezählt.]

Die Verbindungen X und XIII waren von uns schon auf anderem Wege erhalten worden.

Aus den Basen wurden jeweils die Dihydrochloride für die pharmakologische Untersuchung hergestellt. Nur bei den Verbindungen XIV und XV waren infolge der geringen Basizität des Phenylpiperazins auch die Monohydrochloride beständig. Fast alle Hydrochloride enthalten Kristallwasser, das qualitativ durch die *Kofler*sche Paraffinmethode, quantitativ durch die Mikroanalyse, vor allem die direkte O-Bestimmung, nachgewiesen wurde.

Experimenteller Teil

Alle angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die entsprechenden 10-(Haloalkyl)-phenthiazine als Ausgangsmaterial. Wenn nicht anders

[4] *H. Gilman* und *D. A. Shirley*, J. Amer. Chem. Soc. **66**, 888 (1944).
[5] *R. Dahlbom*, Acta Chem. Scand. **3**, 247 (1949).
[6] *R. Dahlbom*, Acta Chem. Scand. **6**, 310 (1952).

Tabelle 1

Nr.	R	R′
II	$CH_2—CH_2$	C_2H_5
III	$CH_2—CH_2$	C_3H_7
IV	$CH_2—CH(CH_3)$	CH_3
V	$CH_2—CH(CH_3)$	C_2H_5
VI	$CH_2—CH(CH_3)$	C_3H_7
VII	$CH_2—CH(CH_3)$	$CH(CH_3)_2$
VIII	$CH_2—CH(CH_3)$	C_4H_9
IX	$CH_2—CH(CH_3)$	$CH_2—CH(CH_3)_2$
X	$CH_2—CH_2—CH_2$	CH_3
XI	$CH_2—CH_2—CH_2$	C_2H_5
XII	$CH_2—CH_2—CH_2$	C_3H_7
XIII	$CH_2—CH_2—CH_2$	$CH(CH_3)_2$
XIV	$CH_2—CH_2$	
XV	$CH_2—CH(CH_3)$	
XVI	$CH_2—CH_2—CH_2$	
XVII	$CH_2—CH(CH_3)$	

angegeben, wurden die Schmelzpunkte auf einem elektrischen Schmelzpunktsapparat nach *Kubiczek* und *Schrecker*[7] ermittelt.

[7] *G. Kubiczek* und *A. Schrecker*, Chem. Fabrik **12**, 54 (1939).

10-(γ-Brompropyl)-phenthiazin (I)

38,6 g PBr_3 langsam zu einer Lösung von 19,3 g 10-(γ-Hydroxypropyl)-phenthiazin in 40 ml absol. $CHCl_3$ gegossen und 1 Std. unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit am Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Dann tropfenweiser Zusatz von konz. $NaHSO_3$-Lösung unter starker Kühlung. Waschen der $CHCl_3$-Lösung mit Wasser und Trocknen über Na_2SO_4. $CHCl_3$ im Vak. abdestilliert; rotbrauner, viskoser, öliger Rückstand in heißem 96%igem Äthanol gelöst. Beim Erkalten und Einengen der Lösung im Vak. Ausscheidung von hellgrünen Nadeln. Nach Umkristallisation aus Äthanol farblose Nadeln; über $CaCl_2$ bei 11 Torr getrocknet, Schmp. 71,5 bis 72,5°. Ausbeute 14,0 g (58,2% d. Th.).

$C_{15}H_{14}NSBr$. Ber. C 56,25, H 4,41, Br 24,95.
Gef. C 56,33, 56,35, H 4,55, 4,56, Br 25,02, 25,08.

Allgemeine Angaben zur Herstellung der Verbindungen II bis XVII

Das als Lösungsmittel verwendete Xylol wurde mehrfach über Na unter Rückfluß erhitzt und abdestilliert. Das Cu-Pulver wurde durch Erhitzen von CuO im H_2-Strom frisch hergestellt.

Wurde bei der Umsetzung wasserfreies K_2CO_3 als Säureakzeptor angewendet, war das Reaktionsprodukt fast vollständig als Base in der Xylollösung und wurde aus dieser zur Vermeidung schwer löslicher Hydrochloride mit 1 n Essigsäure, anschließend mit 0,2 n HCl erschöpfend extrahiert. Die mit zirka 20%iger Kalilauge in Freiheit gesetzten Basen wurden in einigen Fällen im Eisschrank fest und filtrierbar. Andernfalls wurde ausgeäthert und der Ätherrückstand im Vak. aus einem Kugelrohr destilliert.

10-(β-Äthylpiperazino-äthyl)-phenthiazin (II)

Base: 0,9 g 10-(β-Chloräthyl)-phenthiazin, 0,4 g N-Äthylpiperazin, 0,9 g K_2CO_3, 0,1 g Cu-Pulver, 15 ml Xylol; 19 Stdn. bei Siedehitze. Isolierung der Base mit Äther. Rohbase: hellbraunes, viskoses Öl. Ausbeute 0,7 g (60,0% d. Th.). Reinbase destillierte bei 170 bis 180° (Luftbadtemp.) und 10^{-3} Torr: zähes, gelbliches Öl. Ausbeute 0,6 g (51,5% d. Th.).

$C_{20}H_{25}N_3S$. Ber. C 70,76, H 7,42, N 12,38.
Gef. C 70,78, 70,82, H 7,50, 7,61, N 12,22, 12,23.

Dihydrochlorid: Aus 96%igem Äthanol umkristallisiert, farblose Nadeln. Zersp. 257 bis 258°. Zur Analyse wurde bei 11 Torr über $CaCl_2$ getrocknet.

$C_{20}H_{25}N_3S \cdot 2\,HCl$. Ber. C 58,25, H 6,60, Cl 17,20.
Gef. C 58,41, 58,43, H 6,74, 6,75, Cl 17,25, 17,27.

10-(β-n-Propylpiperazino-äthyl)-phenthiazin (III)

Base: 4,0 g 10-(β-Chloräthyl)-phenthiazin, 1,95 g n-Propylpiperazin, 20 ml Xylol; 34 Stdn. bei Siedehitze. Xylol mit zirka 50 ml Äther verdünnt und vom harzigen Bodenkörper abgegossen. Letzterer durch mehrfache Behandlung mit verd. Essigsäure und 2 n HCl gelöst und die Lösung mit den sauren Extrakten aus der Xylol-Äther-Schicht vereinigt. Isolierung der Base durch Ausäthern. Rohbase: viskoses, bräunliches Öl. Ausbeute

2,3 g (42,7% d. Th.). Reinbase destillierte bei 180° (Luftbadtemp.) und 2 bis $3 \cdot 10^{-1}$ Torr: viskoses, gelbliches Öl.

$C_{21}H_{27}N_3S$. Ber. C 71,35, H 7,70, N 11,89.
Gef. C 71,72, 71,85, H 7,65, 7,65, N 11,80, 11,89.

Dihydrochlorid: Aus 96%igem Äthanol unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert; farblose Kristalle, Zersp. 238 bis 240° (*Kofler* korr.) Zur Analyse wurde bei 11 Torr und 78° über P_2O_5 getrocknet.

$C_{21}H_{27}N_3S \cdot 2\,HCl$. Ber. C 59,15, H 6,86, Cl 16,63.
Gef. C 58,75, 58,79, H 6,79, 6,83, Cl 16,62, 16,72.

10-(β-Methylpiperazino-propyl)-phenthiazin (IV)

Base:

1. Reaktion: 7,0 g 10-(β-Brompropyl)-phenthiazin, 7,0 g N-Methylpiperazin, 7,0 g K_2CO_3, 1,0 g Cu-Pulver, 50 ml Xylol; 48 Stdn. bei Siedehitze. Rohbase abgesaugt und über KOH bei 11 Torr getrocknet: harzige, bräunliche Substanz. Ausbeute 1,8 g (24,1% d. Th.). Reinbase destill. bei 145 bis 150° (Luftbadtemp.) und 10^{-3} Torr: sehr viskoses, gelbliches Öl.

2. Reaktion: 5,4 g 10-(β-Brompropyl)-phenthiazin, 2,0 g N-Methylpiperazin, 5,5 g K_2CO_3, 0,6 g Cu-Pulver, 15 ml Xylol; 36 Stdn. bei Siedehitze. Rohbase abgesaugt und über KOH bei 11 Torr getrocknet: von hellgrauem Festkörper durchsetztes hochviskoses Öl. Ausbeute 2,6 g (45,3% d. Th.). Reinbase destill. bei 140 bis 150° (Luftbadtemp.) und 10^{-2} Torr: helles, gelbliches viskoses Öl.

Dihydrochlorid: Aus 96%igem Äthanol umkristallisiert, farblose Nadeln. Nach Trocknen über $CaCl_2$ bei 11 Torr Zersp. 222°.

$C_{20}H_{25}N_3S \cdot 2\,HCl \cdot {}^1/_2\,H_2O$.
Ber. C 57,00, H 6,70, Cl 16,83, O 1,90,
Gef. C 56,91, 57,10, H 6,56, 6,76, Cl 16,56, 16,72, O 1,96, 2,01.

10-(β-Äthylpiperazino-propyl)-phenthiazin (V)

Base: 6,1 g 10-(β-Brompropyl)-phenthiazin, 2,6 g N-Äthylpiperazin, 6,0 g K_2CO_3, 0,5 g Cu-Pulver, 20 ml Xylol; 32,5 Stdn. bei Siedehitze. Isolierung der Base durch Ausäthern. Rohbase: bräunliches, viskoses Öl. Ausbeute 2,5 g (37,1% d. Th.). Reinbase destill. bei 140 bis 150° (Luftbadtemp.) und 10^{-2} Torr: gelbliches, zähes Öl.

$C_{21}H_{27}N_3S$. Ber. C 71,35, H 7,70, N 11,89.
Gef. C 71,10, 71,16, H 7,72, 7,78, N 11,22, 11,31.

Dihydrochlorid: Aus 96%igem Äthanol umkristallisiert, farblose Kristalle. Nach Trocknen über $CaCl_2$ bei 11 Torr Zersp. 231 bis 235°.

$C_{21}H_{27}N_3S \cdot 2\,HCl \cdot 1{}^1/_2\,H_2O$.
Ber. C 55,62, H 7,11, Cl 15,64, O 5,29.
Gef. C 55,32, 55,39, H 6,92, 6,98, Cl 15,71, 15,80, O 5,23, 5,26.

10-(β-n-Propylpiperazino-propyl)-phenthiazin (VI)

Base: 8,0 g 10-(β-Brompropyl)-phenthiazin, 5,0 g N-Propylpiperazin, 8,0 g K_2CO_3, 1,0 g Cu-Pulver, 50 ml Xylol; 36,5 Stdn. bei Siedehitze. Isolierung der Base durch Ausäthern. Rohbase: bräunliches, sehr viskoses Öl.

Ausbeute 4,2 g (46,2% d. Th.). Reinbase destill. bei 150 bis 170° (Luftbadtemp.) und 10^{-2} bis 10^{-3} Torr: gelbliches, viskoses Öl. Ausbeute 3,8 g (41,3% d. Th.).

$C_{22}H_{29}N_3S$. Ber. C 71,89, H 7,95, N 11,44.
Gef. C 71,85, 72,01, H 7,73, 7,84, N 11,14, 11,25.

Dihydrochlorid: Aus 96%igem Äthanol umkristallisiert, weiße, kugelige Kristalldrusen. Nach Trocknen über $CaCl_2$ bei 11 Torr Zersp. 237 bis 240°.

$C_{22}H_{29}N_3S \cdot 2\,HCl$. Ber. C 59,98, H 7,09, Cl 16,10.
Gef. C 59,95, 59,96, H 6,89, 7,04, Cl 15,99, 16,15.

10-(β-Isopropylpiperazino-propyl)-phenthiazin (VII)

Base: 3,54 g 10-(β-Brompropyl)-phenthiazin, 1,7 g N-Isopropylpiperazin, 2,95 g K_2CO_3, 0,4 g Cu-Pulver, 15 ml Xylol; 28 Stdn. bei Siedehitze. Isolierung der Base durch Absaugen. Rohbase: gelbliche Kristalle. Ausbeute 1,71 g (42,5% d. Th.). Reinbase destill. bei 150 bis 160° (Luftbadtemp.) und 10^{-3} Torr: gelbliches Öl.

$C_{22}H_{29}N_3S$. Ber. C 71,89, H 7,95.
Gef. C 71,87, 72,08, H 8,08, 8,09.

Dihydrochlorid: Dreimal aus absol. Äthanol umkristallisiert: farblose Nadeln, Zersp. 242 bis 244°.

10-(β-n-Butylpiperazino-propyl)-phenthiazin (VIII)

Base: 5,95 g 10-(β-Brompropyl)-phenthiazin, 3,4 g N-Butylpiperazin, 5,15 g K_2CO_3, 0,5 g Cu-Pulver, 15 ml Xylol; 24 Stdn. bei Siedetemp. Isolierung der Base durch Absaugen. Rohbase: hellgraue Kristalle. Ausbeute 3,67 g (51,8% d. Th.). Reinbase: ein Teil der Rohbase aus Äthanol umkristallisiert: farblose Kristalle, Schmp. 82 bis 84°. 2. Anteil der Rohbase destill. bei 175 bis 180° (Luftbadtemp.) und $5 \cdot 10^{-3}$ Torr als farbloses Öl.

$C_{23}H_{31}N_3S$. Ber. C 72,39, H 8,19, N 11,01.
Gef. C 72,30, 72,25, H 8,02, 8,08, N 11,09, 11,15.

Dihydrochlorid: Dreimal aus Äthanol umkristallisiert: farblose Nadeln, Zersp. 250 bis 252°. Zur Analyse bei 140° und 12 Torr getrocknet.

$C_{23}H_{31}N_3S \cdot 2\,HCl \cdot {}^1/_4\,H_2O$. Ber. C 60,18, H 7,36, N 9,15.
Gef. C 60,18, 60,01, H 7,43, 7,60, N 9,16, 9,01.

10-(β-Isobutylpiperazino-propyl)-phenthiazin (IX)

Base: 4,0 g 10-(β-Brompropyl)-phenthiazin in 50 ml Xylol während 2 Stdn. zu einer unter Rückfluß kochenden Lösung von 1,84 g N-Isobutylpiperazin in 80 ml Xylol; Zugabe von 1,0 g K_2CO_3 und anschließend 20 Stdn. unter Rückfluß kochen. Base mit Äther extrahiert. Rohbase: viskoses Öl. Reinbase destill. bei 150 bis 180° (Luftbadtemp.) und 10^{-3} Torr als gelbliches, viskoses Öl. Ausbeute 0,6 g (12,6% d. Th.).

Dihydrochlorid: Dreimal aus absol. Äthanol umkristallisiert: farblose Nadeln, Zersp. 247 bis 249° (Vakuum). Zur Analyse über P_2O_5 bei 12 Torr und 64° getrocknet.

$C_{23}H_{31}N_3S \cdot 2\,HCl$. Ber. C 60,77, H 7,32, N 9,25.
Gef. C 60,55, 60,64, H 7,22, 7,33, N 9,02, 8,95.

10-(γ-Methylpiperazino-propyl)-phenthiazin (X)

Base:

1. Reaktion: 5,4 g I, 2,0 g N-Methylpiperazin, 0,6 g Cu-Pulver, 5,5 g K_2CO_3, 15 ml Xylol; 36 Stdn. bei Siedehitze. Isolierung der Base durch Ausäthern. Rohbase: hellbraunes Öl von hoher Viskosität. Ausbeute 3,9 g (68,1% d. Th.). Reinbase destill. bei 150 bis 160° (Luftbadtemp.) und 10^{-3} Torr; gelbliches, zähes Öl.

$C_{20}H_{25}N_3S$. Ber. C 70,76, H 7,42, N 12,38.
Gef. C 70,66, 70,70, H 7,41, 7,45, N 12,27, 12,29.

2. Reaktion: 1,0 g I, 0,6 g N-Methylpiperazin, 10 ml Xylol; 38 Stdn. bei Siedehitze. Nach dem Erkalten Xylollösung abgegossen, glasiger Bodenkörper mit zirka 30 ml Äther gewaschen und in warmem Wasser gelöst. Diese Lösung mit den durch normale saure Extraktion erhaltenen Lösungen vereinigt und gemeinsam weiter verarbeitet. Isolierung der Base durch Ausäthern. Rohbasenausbeute 0,7 g (66,0% d. Th.). Reinbase destill. bei 170° (Luftbadtemp.) und $5 \cdot 10^{-2}$ Torr: gelbliches, viskoses Öl.

$C_{20}H_{25}N_3S$. Ber. C 70,76, H 7,42, N 12,38.
Gef. C 70,71, 70,90, H 7,36, 7,51, N 12,21, 12,23.

Base löst sich in CS_2 mit gelber Farbe. Aus CCl_4 weiße Kristalle, nach Trocknen über KOH bei 11 Torr: Vak.-Schmp. 196 bis 198°, Sublim. ab zirka 145° (*Kofler* korr.).

Dihydrochlorid: Zweimal aus 96%igem Äthanol unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert, hygroskopische weiße Nadeln. Nach Trocknen über $CaCl_2$ bei 11 Torr Zersp. 228 bis 230°. Nach nochmaliger Umkristallisation aus 96%igem Äthanol farblose Blättchen von geringerer Hygroskopizität. Über $CaCl_2$ bei 11 Torr getrocknet Zersp. 225 bis 227°.

$C_{20}H_{25}N_3S \cdot 2\,HCl \cdot {}^1/_2\,H_2O$.
Ber. C 57,00, H 6,70, Cl 16,83.
Gef. C 56,94, 57,07, H 6,78, 6,93, Cl 16,84, 16,93.

Durch längeres Trocknen über P_2O_5 bei 12 Torr und 78° wasserfreies Dihydrochlorid, Zersp. 228 bis 230°.

10-(γ-Äthylpiperazino-propyl)-phenthiazin (XI)

Base: 8,7 g I, 3,7 g N-Äthylpiperazin, 7,5 g K_2CO_3, 0,5 g Cu-Pulver, 20 ml Xylol; 32 Stdn. bei Siedetemp. Isolierung der Rohbase durch Absaugen. Reinbase destill. bei 180 bis 186° (Luftbadtemp.) und $5 \cdot 10^{-4}$ Torr als gelbliches Öl. Ausbeute 5,23 g (54,5% d. Th.).

$C_{21}H_{27}N_3S$. Ber. C 71,35, H 7,70, N 11,89.
Gef. C 71,48, 71,67, H 7,74, 7,79, N 11,76, 11,62.

Dihydrochlorid: Dreimal aus absol. Äthanol umkristallisiert: farblose, hygroskopische Nadeln. Zersp. 230 bis 233°.

10-(γ-Propylpiperazino-propyl)-phenthiazin (XII)

Base: 5,0 g I, 3,0 g N-Propylpiperazin, 4,0 g K_2CO_3, 0,5 g Cu-Pulver, 20 ml Xylol; 32 Stdn. bei Siedehitze. Isolierung der Base durch Ausäthern. Rohbase: hellbraunes, viskoses Öl mit deutlicher Kristallisationstendenz. Ausbeute 3,5 g (61,0% d. Th.). Reinbase destill. bei 150 bis 170° (Luftbadtemp.) und 10^{-2} bis 10^{-3} Torr: Destillat erstarrte zu farblosen Kristallen, Schmp. 70 bis 72°. Ausbeute: 4,7 g (82,0% d. Th.).

Dihydrochlorid: Rohprodukt Zersp. 231 bis 232°, nach zweimaligem Umkristallisieren aus 96%igem Äthanol unter Verwendung von Aktivkohle und Trocknen über $CaCl_2$ bei 11 Torr: watteartig verfilzte weiße Kriställchen, Zersp. 240 bis 242°.

$C_{22}H_{29}N_3S \cdot 2\,HCl$. Ber. C 59,98, H 7,09, Cl 16,10.
Gef. C 59,95, 59,96, H 6,89, 7,04, Cl 15,99, 16,15.

10-(γ-Isopropylpiperazino-propyl)-phenthiazin (XIII)

Base: 2,8 g I, 2,0 g N-Isopropylpiperazin, 3,0 g K_2CO_3, 0,5 g Cu-Pulver, 20 ml Xylol; 32 Stdn. bei Siedehitze. Isolierung der Base durch Ausäthern. Rohbase: hellbraunes, zähes Öl. Ausbeute 2,5 g (77,9% d. Th.). Reinbase destill. bei 150 bis 180° (Luftbadtemp.) und 10^{-2} bis 10^{-3} Torr, bei einer Wiederholung der Dest. bei 150 bis 160° (Luftbadtemp.) und 10^{-3} Torr: gelbliches, viskoses Öl. Ausbeute 2,4 g (74,8% d. Th.).

$C_{22}H_{29}N_3S$. Ber. C 71,89, H 7,95, N 11,44.
Gef. C 71,74, 71,79, H 7,99, 8,00, N 11,70, 11,72.

Dihydrochlorid: Aus 96%igem Äthanol umkristallisiert, lange weiße Nadeln, Zersp. 233 bis 235° nach Trocknen über $CaCl_2$ bei 11 Torr.

$C_{22}H_{29}N_3S \cdot 2\,HCl \cdot {}^2/_3\,H_2O$.
Ber. C 58,39, H 7,20, Cl 15,67, O 2,36.
Gef. C 58,27, 58,27, H 7,26, 7,38, Cl 15,44, 15,48, O 2,20, 2,23.

10-(β-Phenylpiperazino-äthyl)-phenthiazin (XIV)

Base: 1,0 g 10-(β-Chloräthyl)-phenthiazin, 0,69 g N-Phenylpiperazin, 15 ml Xylol; 28 Stdn. bei Siedehitze. Nach dem Erkalten mit zirka 30 ml Äther verdünnt und abdekantiert; Bodenkörper in Wasser gelöst. Beim Ausschütteln der Xylol-Äther-Phase mit 0,2 n HCl Bildung eines weißen Niederschlages, welcher abgesaugt und über $CaCl_2$ bei 11 Torr getrocknet wurde.

Saure Extrakte mit der Lösung des Bodenkörpers vereinigt und gemeinsam weiterverarbeitet. Isolierung der Base durch Ausäthern. Rohbase: hellgrau, fest; nach Trocknung über KOH bei 11 Torr Schmp. 150 bis 154° (*Kofler* korr.). Ausbeute 0,5 g (33,8% d. Th.). Reinbase destill. bei 180° (Luftbadtemp.) und $5 \cdot 10^{-2}$ Torr: Destillat kristallisiert in der Vorlage; Schmp. 170 bis 174° (zum Teil Zers., *Kofler* korr.).

Hydrochlorid: Das bei der sauren Extraktion ausgefallene Rohprodukt, Zersp. 229 bis 234° (*Kofler* korr.) wurde aus 96%igem Äthanol umkristallisiert: weiße Kristalle, nach Trocknen über $CaCl_2$ bei 11 Torr Zersp. 235 bis 238° (*Kofler* korr.). Ausbeute 0,4 g (24,7% d. Th.).

$C_{24}H_{25}N_3S \cdot HCl$. Ber. C 67,98, H 6,18, Cl 8,36.
Gef. C 67,66, 67,88, H 6,40, 6,41, Cl 8,83, 8,97.

10-(β-Phenylpiperazino-propyl)-phenthiazin (XV)

Monohydrochlorid: 2,25 g 10-(β-Brompropyl)-phenthiazin, 2,56 g N-Phenylpiperazin, 0,5 g Cu-Pulver, 20 ml Xylol; 30 Stdn. bei Siedehitze. Nach dem Erkalten mit zirka 30 ml Äther verdünnt und abdekantiert; Bodenkörper mit warmem Wasser gelöst. Beim Ausschütteln der Xylol-Äther-Phase mit zirka 0,2 n HCl Bildung eines weißen Niederschlages. Dieser wurde abgesaugt, nach Trocknen über $CaCl_2$ bei 11 Torr Zersp. 241° (*Kofler* korr.). Ausbeute 1,3 g (40,6% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus 96%igem

Äthanol und Trocknen über $CaCl_2$ bei 11 Torr Zersp. 248 bis 251° (*Kofler* korr.; ab 220° Veränderung der Kristallstruktur).

$C_{25}H_{27}N_3S \cdot HCl \cdot H_2O$. Ber. C 65,85, H 6,63, Cl 7,78,
Gef. C 66,24, 66,44, H 6,26, 6,44, Cl 7,44, 7,45.

Dihydrochlorid: Das Monohydrochlorid wurde in heißem Äthanol gelöst und tropfenweise mit einem Überschuß an absol. äthanol. HCl versetzt; Fällung mit absol. Äther. Weiße Kristalle, nach Trocknen über $CaCl_2$ bei 11 Torr Zersp. 240 bis 243° (*Kofler* korr.).

$C_{25}H_{27}N_3S \cdot 2\,HCl$. Ber. C 63,29, H 6,16.
Gef. C 63,12, 63,21, H 6,13, 6,13.

Die vereinigten sauren Extrakte wurden normal aufgearbeitet; Isolierung der Base durch Ausäthern. Beim Abdampfen der äther. Lösung verblieb jedoch nur 1,0 g eines leicht beweglichen, S-freien Öles, welches bei 70 bis 80° (Luftbadtemp.) und $5 \cdot 10^{-2}$ Torr destillierte.

10-(β-Benzylpiperazino-propyl)-phenthiazin (XVI)

Base: 7,0 g 10-(β-Brompropyl)-phenthiazin, 4,6 g N-Benzylpiperazin, 8,0 g K_2CO_3, 0,7 g Cu-Pulver, 20 ml Xylol; 36,5 Stdn. bei Siedehitze. Isolierung der Base durch Filtration nach mehrstünd. Stehen im Eisschrank. Rohbase: von farblosen Kristallen durchsetztes bräunliches, zähes Öl. Ausbeute 2,3 g (25,4% d. Th.). Reinbase destill. bei 180 bis 190° (Luftbadtemp.) und 10^{-3} Torr: viskoses Öl, das in der Vorlage glasig erstarrte.

$C_{26}H_{29}N_3S$. Ber. C 75,14, H 7,03, N 10,11.
Gef. C 74,99, 75,10, H 7,00, 7,16, N 10,00, 10,23.

Dihydrochlorid: Aus 96%igem Äthanol unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert, weiße Kristalle. Nach Trocknen über $CaCl_2$ bei 11 Torr Zersp. 247 bis 250°.

$C_{26}H_{29}N_3S \cdot 2\,HCl$. Ber. C 63,92, H 6,40, Cl 14,52.
Gef. C 63,67, 63,72, H 6,16, 6,30, Cl 14,48, 14,53.

10-(γ-Benzylpiperazino-propyl)-phenthiazin (XVII)

Base: 7,0 g I, 4,6 g N-Benzylpiperazin, 8,0 g K_2CO_3, 0,7 g Cu-Pulver, 20 ml Xylol; 35 Stdn. bei Siedehitze. Isolierung der Base durch Ausäthern. Rohbase: hellbraunes, viskoses Öl. Ausbeute 8,0 g (88,0% d. Th.). Reinbase destill. bei 190 bis 210° (Luftbadtemp.) und 10^{-3} Torr: gelbliches, zähes Öl.

$C_{26}H_{29}N_3S$. Ber. C 75,14, H 7,03, N 10,11.
Gef. C 75,12, 75,22, H 7,08, 7,13, N 10,14, 10,18.

Dihydrochlorid: Zweimal aus 96%igem Äthanol unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert; weiße Kristalle, nach Trocknen über $CaCl_2$ bei 11 Torr Zersp. 241 bis 244°.

$C_{26}H_{29}N_3S \cdot 2\,HCl$. Ber. C 63,92, H 6,40, Cl 14,52.
Gef. C 63,69, 63,79, H 6,43, 6,50, Cl 14,46, 14,49.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn Dr. *W. Padowetz* im Mikroanalytischen Laboratorium des I. Chemischen Universitätsinstitutes ausgeführt.

Wir danken der Chemischen Fabrik Promonta G. m. b. H., Hamburg, für die Förderung dieser Arbeit.

Notiz zum System Ferro-, Ferriion, Oxalsäure, Chlor

Von

E. Abel*

(Eingegangen am 20. Februar 1957)

Die Beschleunigung der Umsetzung zwischen Chlor und Oxalsäure in Gegenwart von Ferroion wird auf einen Induktionseffekt zurückgeführt.

In dem im Titel genannten System können nachfolgende Reaktionen vor sich gehen; in schematischer Darstellung:

$$Cl_2 + Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+} + Cl^- \qquad (1)$$

$$Fe^{3+} + Ox^{2-} \rightarrow Fe^{2+} + CO_2 \qquad (2)^1$$

$$Cl_2 + Ox^{2-} \rightarrow Cl^- + CO_2 \qquad (3);$$

(3) ergibt sich überdies im Falle gleichzeitigen Bestandes von (1) und (2).

Ad (1)

Diese Reaktion verläuft so schnell, daß ein Einblick in ihren Mechanismus auf Grund unmittelbar kinetischer Daten wohl als ausgeschlossen gelten kann. Dessen ungeachtet wird man in Analogie zu mancherlei ähnlichen Reaktionen von vorneherein vermuten, daß auch hier eine zweistufige Reaktionenfolge vorliegt mit der ersten Stufe

$$Cl_2 + Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+} + Cl^- + Cl, \qquad (1a)$$

gefolgt von Umsetzung zwischenzeitlich gebildeten Cl-Atoms mit Fe^{2+}, dem in reichlicher Konzentration vorliegendem Cl_2-Partner:

$$Cl + Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+} + Cl^-. \qquad (1b)$$

* 63, Hamilton Terrace, London, N. W. 8.

[1] Ox^{2-} sei Symbol für jede der drei Oxalsäure-„Formen" $(COOH)_2$. $(COO)_2H^-$, $(COO)_2^{2-}$.

Indessen, eine vor etwa einem Jahrzehnt erschienene bemerkenswerte Arbeit[2] scheint dieser so sehr naheliegenden Annahme nicht zu entsprechen. Vielmehr[3] soll die zweite Stufe Zusammenschluß zweier Chloratome zu Chlormolekül beinhalten:

$$k_{1\beta};\quad 2\,Cl \rightarrow Cl_2, \qquad (1\,\beta)$$

so daß (1) das Bruttoergebnis wäre

$$\text{nicht von} \qquad (1) = (1a) + (1b),$$
$$\text{sondern von} \quad 2\,(1) = 2\,(1a) + (1\,\beta).$$

Allerdings sei in sachlicher Richtigstellung sofort hinzugefügt, daß vom Autor selbst, befaßt mit anderweitigen weiter unten zu besprechenden Überlegungen, die hier dargelegte Folgerung nicht gezogen wird, doch ist diese an Hand der Ausführungen des Autors meines Erachtens nicht zu umgehen.

Ad (2)

Im Dunkeln scheinen Ferrisalz und Oxalsäure, unabhängig von der „Form", in welcher letztere vorliegt, miteinander praktisch überhaupt nicht zu reagieren; ich konnte zwar für diese Behauptung in der Literatur keinen unzweideutigen Beleg finden, aber aus den zahlreichen und höchst sorgfältigen Untersuchungen über die Photoreaktion[4] zwischen den genannten Komponenten läßt sich für die Dunkelreaktion die genannte Aussage wohl mit hinreichender Sicherheit herleiten.

Ad (3)

Von den drei einleitend angeführten Reaktionen ist die zwischen Chlor und Oxalsäure die uns hier besonders interessierende. In ausführlicher Weise haben vor einem Vierteljahrhundert *R. O. Griffith* und *A. McKeown*[5] die Kinetik dieser Reaktion studiert und als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt die Umsetzung zwischen unterchloriger Säure und Bioxalation ermittelt. In neuerer Fassung wird dieser Mechanismus wohl zu ersetzen sein durch die den Weg über Chlorkation verzeichnende Formulierung

$$Cl_2 \rightleftharpoons Cl^+ + Cl^-$$
$$Cl^+ + Ox^{2-} \rightarrow Ox^- + Cl \rightarrow 2\,CO_2 + Cl^-, \qquad (3a)$$

---

[2] *H. Taube*, Chain Mechanisms for the Reaction of Chlorine and Oxalic Acid. J. Amer. Chem. Soc. **68**, 611 (1946).

[3] Ich folge hier und nachstehend den Daten, die in Tabelle 1 (S. 612) und Tabelle 2 (S. 613) der genannten Arbeit zusammengefaßt sind und relativ hohen Werten des Verhältnisses $(Cl_2) : (Ox^{2-})$ entsprechen.

[4] Über die bezügliche Literatur siehe etwa die Übersicht Z. analyt. Chem. **146**, 161 (1955); (*G. Gopala Rao, G. Arawamudan* und *N. C. Vemkatamma*).

[5] Trans. Faraday Soc. **28**, 518 (1922).

die über die Gleichgewichte

$$[Ox^{2-}] = \text{prop.} \frac{[OxH^-]}{[H^+]}, \quad [Cl^+] = \text{prop.}' \frac{[Cl_2]}{[Cl^-]}$$

gleichfalls zu der von den Autoren gefundenen Kinetik führt.

Hier setzt nun die genannte Arbeit *Taubes* ein; er kommt zu dem wichtigen Ergebnis, daß Reaktion (3) bei gleichzeitigem Ablauf von (1) wesentlich — um Vielfaches — beschleunigt wird, und erklärt dieses überraschende, aber durchaus sichergestellte Resultat durch die Annahme, daß es das dank des Ablaufes der Reaktionenfolge (1a) + (1 β) sich auf stationäre Konzentration einstellende Chloratom ist, das in Einwirkung auf Ox^{2-} [6] einen erweiterten — zweiten — Weg für die Reaktion (3) schafft, durch Bildung von Oxalatoion, aber nicht über Chlorkation Cl^+ (unterchlorige Säure) — Umsetzung (3a) —, sondern über Chloratom Cl, Umsetzung (3 α):

$$Cl + Ox^{2-} \rightarrow Ox^- + Cl^-, \qquad (3\,\alpha)$$

gefolgt von

$$Ox^- + Cl_2 \rightarrow 2\,CO_2 + Cl^- + Cl;$$

Cl-Atom entstamme dem Schritt (1a), dessen Geschwindigkeit identifiziert wird mit der Geschwindigkeit (R) des Zutropfens der Ferrosalzlösung in das Chlor und Oxalsäure (und HCl) enthaltende System (R = Zahl der pro Minute zugesetzten Mole Fe^{2+}); die Konzentration, mit der Cl in (3 α) reagiere — und dies ist der wesentliche Punkt, der mich zu vorliegender Notiz veranlaßt —, sei dessen aus dem Zusammenwirken von (1a) und (1 β) resultierende *stationäre* Gehalt, berechnet aus dem Ansatz

$$R = k_{1\beta}\,[Cl]^2,$$

so daß sich die Geschwindigkeit von (3) auf dem mit (1) gekoppelten Wege ergäbe zu

$$-\frac{d(Ox^{2-})}{dt} = \varkappa \sqrt{k_{1\beta}}\,(Ox^{2-})\sqrt{R},$$ [7]

wobei unter den eingehaltenen Versuchsbedingungen [(Ox^{2-}) in Überschuß zu (Cl_2)] eine Geschwindigkeitskonstante $\bar{\varkappa}$ resultiere:

$$\bar{\varkappa} = \varkappa \sqrt{k_{1\beta}} = \frac{-\Delta(Ox^{2-})}{(Ox^{2-})\sqrt{\bar{R}}\,\Delta t}.$$

In weiterem Umfange — allerdings nicht ohne gewisse Ausnahmen — wurde in der Tat sehr befriedigende Konstanz von $\bar{\varkappa}$ erhalten. Obwohl solcherart die gegebene Argumentation stark gestützt zu sein scheint,

[6] Als weiterer „Kettenabbruch" ist $Cl + Ox^- \rightarrow 2\,CO_2 + Cl^-$ angegeben, doch kann dieser in bezug auf die hier in Rede stehende Diskussion zunächst übergangen werden (siehe oben, sowie die späteren Ausführungen).

[7] Ox^{2-} sei hier in analytischer Konzentration ( ) ausgedrückt, da eine Angabe über deren reagierende Form nicht vorliegt.

und seitens des Autors die Diskussion in diesem ihrem Sinne geführt wird, möchte ich ihr nicht zustimmen. Es ist die Außerachtlassung des doch jedenfalls *mit* zu berücksichtigenden Folgevorganges (1b) und die außerordentlich weitgehende Rechtslage des $2\,Cl \rightarrow Cl_2$-Gleichgewichtes, die der gegebenen Interpretation wohl recht wenig Wahrscheinlichkeit zuzuerkennen erlaubt. Sofern sich daher für die in Koppelung mit (1) erzielte Beschleunigung von (3) eine andersartige, den genannten Einwändern nicht unterliegende Deutung als möglich erweist, so scheint mir eine solche in bevorzugter Weise erwähnenswert — selbst unter Verzicht auf die doch nicht immer unwiderlegliche Beweiskraft einer gewonnenen Konstanz.

Eine solche Möglichkeit besteht: es liegt Induktion vor. Reaktion (1) zwischen Chlor und Ferroion, genauer ausgedrückt, deren erster Schritt (1a), *induziert* Reaktion (3) zwischen Chlor und Oxalsäure, und zwar auf dem durch Schritt (3 λ) verzeichneten Wege: Die Literatur gibt hierfür ein sehr instruktives Beispiel[8]: Oxalsäure, für sich durch Bichromat kaum oxydierbar, wird in Gegenwart der Oxydation (Titration) von Ferrosulfat durch Bichromat schnell und weitgehend mitoxydiert, so daß die sonst glatte Titration weitgehend gestört ist. Die Rolle von Bichromat spielt in unserem Falle — und doch wohl in sehr einleuchtender Weise — Chlor; es tritt Verteilung von Cl zwischen (1b) und (3 λ) ein, zwischen den in relativ hoher Konzentration vorliegenden Partnern Fe^{2+} und Ox^{2-}. Unter vergleichbaren Umständen würde unter den Versuchsbedingungen *Taubes* die Reaktionsgeschwindigkeit von (3) etwa proportional der Zutropfgeschwindigkeit R sein, wenn nicht auch „Fehlleistungen" einträten, Umsetzung von induzierendem Cl mit Oxalato- „anstatt" mit Oxalatiion, wie solche in Anmerkung 6 verzeichnet ist, und die — in bruttogemäßer Ausdrucksweise — dem weiteren Angriff von Cl_2 auf Ox^{2-}, richtiger von Cl_2 auf Ox^{-} entgegensteht. So mag leichthin in bezug auf R eine „Reaktionsordnung" resultieren, die zwischen eins und null gelegen ist, also der vom Autor errechneten Wurzelbeziehung näherungsweise entspricht[9].

[8] *C. R. Viswanadham* und *G. Gopala Rao*, Current Sci. **12**, 327 (1943).

[9] In Hinblick auf den Titel der in Rede stehenden Arbeit sei bemerkt, daß das Kriterium einer Kettenreaktion mir hier nicht vorzuliegen scheint.

Polarographische Untersuchungen in wasserfreiem Äthylendiamin

Von

V. Gutmann und **G. Schöber**

Aus dem Institut für Allgemeine Chemie der Technischen Hochschule Wien

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 10. Januar 1957)

Es wird die Messung der Halbwellenpotentiale von insgesamt 28 Kationen in wasserfreiem Äthylendiamin beschrieben sowie der Gültigkeitsbereich der *Ilkovic*-Gleichung untersucht.

1. Einleitung

Im Rahmen der Untersuchungen auf dem Gebiete der Chemie nichtwäßriger Lösungen wurden polarographische Messungen in Angriff genommen. Als Lösungsmittel wurde zunächst sorgfältig gereinigtes und entwässertes Äthylendiamin gewählt.

Da eine große Anzahl von Kationen mit Äthylendiamin Komplexe bilden, war in diesem Lösungsmittel eine veränderte Reihung der Halbwellenpotentiale gegenüber der in wäßriger Lösung zu erwarten. Ferner besteht in diesem Lösungsmittel die Möglichkeit, infolge Fehlens von aktivem Wasserstoff die Spannung bis zum Leitsalzanstieg steigern zu können, ohne die störende Wasserstoffwelle zu erhalten. Daraus ergibt sich die Möglichkeit einer exakten Vermessung mancher Wellen bzw. der quantitativen Erfassung von Ionen, die in wäßriger Lösung nicht bestimmbar sind. Während *Shaap*, *Messner* und *Schmidt*[1a] zur Bestimmung von 4 Metallionen in Äthylendiamin eine Gegenelektrode aus Quecksilber in Äthylendiamin und Lithiumchlorid als Leitsalz verwendeten, haben wir mit Hilfe eines geeigneten Diaphragmas gegen eine wäßrige Normal-Kalomelelektrode gemessen und Natriumnitrat als Leitsalz verwendet.

[1a] *W. B. Shaap*, *A. E. Messner* und *F. C. Schmidt*, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 2683 (1955).

2. Die Meßanordnung

Die Messungen wurden mit einem photographisch registrierenden *Heyrovsky*-Polarographen der Type V 301 vorgenommen. Orientierende Messungen wurden mittels eines *Norma*-Lichtmarkengalvanometers 251 U ausgeführt. Zur Überprüfung der Spannung des Gefälldrahtes diente ein *Weston*-Element. Die Messungen erfolgten bei konstanter Temperatur.

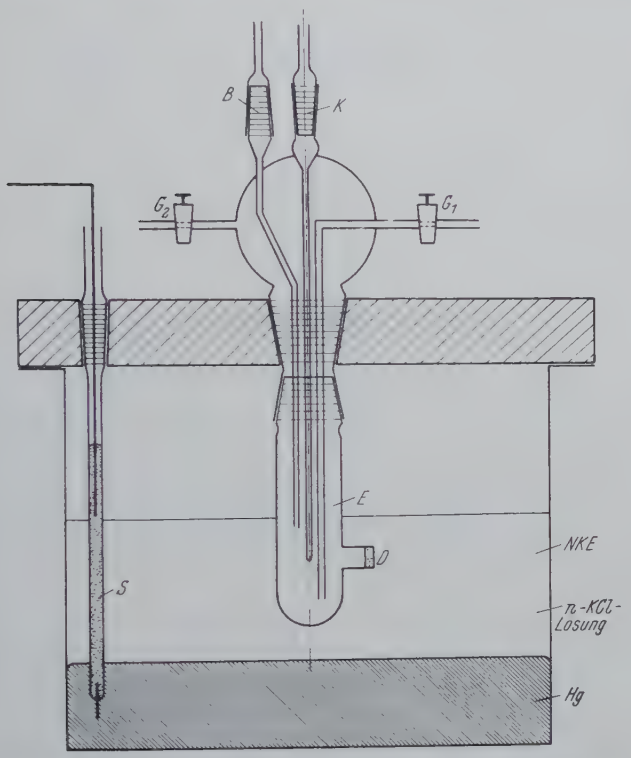


Abb. 1. Meßzelle. *K* Kapillare, *B* Bürette, G_1 Gaszuleitung, G_2 Gasableitung, *D* Diaphragma, *E* Elektrolysengefäß mit Probelösung, *NKE* Normal-Kalomelelektrode, *S* Quecksilberkontakt mit eingeschmolzenem Platinstift

Die in Abb. 1 wiedergegebene Meßzelle gestattete es, gegen eine wäßr. Normal-Kalomelelektrode zu messen. Das Elektrolysegefäß *E* mit Probelösung wird in ein geräumiges Gefäß eingesetzt, in welchem sich die Normal-Kalomelelektrode befindet. Die Zelle *E* ist durch einen Schliffkopf verschlossen, der zwei Schliffbohrungen besitzt, durch die die Kapillare und eine Bürette für polarometrische Titrationen eingeführt werden. Bei polarographischen Messungen befindet sich an Stelle der Bürette eine Schliffkappe. Das Quecksilberreservoir ist mit der Kapillare durch einen Polyvinylchloridschlauch verbunden, der eine genaue Einstellung der Quecksilbersäule gestattet. Das verwendete Quecksilber wurde zuerst mittels Salpetersäure und nachfolgender zweifacher Vakuumdestillation gereinigt. Das

Potential wird zwischen dem Quecksilbervorrat und der Normal-Kalomelelektrode angelegt, welche durch ein Diaphragma von der Probelösung getrennt ist.

Die Kapillare wurde in der Grundlösung (Abschnitt 3 c) bei 0 Volt geeicht. Aus der gemessenen Tropfzeit $\vartheta = 2{,}5$ Sek. und der Ausflußmenge pro Sek. von 0,0027 g Quecksilber ergibt sich die „Kapillarenkonstante" $K = 0{,}02259\ g^{2/3} \cdot sec.^{-1/2}$.

Als inertes Gas wurde Reinstickstoff verwendet, der noch Spuren Feuchtigkeit und Sauerstoff enthielt. Zur Sauerstoffbefreiung wurde eine alkohol. Chrom(II)-acetat-Lösung verwendet; sodann wurde das Gas zur Trocknung durch konz. Schwefelsäure und schließlich durch gereinigtes, wasserfreies Äthylendiamin geleitet.

Als Diaphragma wurde, wie von *Stackelberg*[1b] bereits empfohlen, ein G-4-Filter verwendet, welches folgendermaßen gedichtet wurde: Die Sinterplatte wurde mit Wasserglaslösung getränkt, sodann mit konz. Salzsäure und schließlich mit destilliertem Wasser ausgewaschen. Nach der Spülung mit Aceton wurde kurz bei 120° getrocknet. Auch bei längerem Arbeiten erfolgte kein Durchtritt der Flüssigkeit durch das Diaphragma. Anderseits war der Widerstand desselben klein genug, um die Ausbildung von Stufen zu gewährleisten, wovon wir uns durch Probemessungen an sehr verdünnten wäßrigen Lösungen überzeugen konnten.

Nach dem Einfüllen der Untersuchungslösung wurde das Potential der Kette Kalomelelektrode-Probelösung-tropfendes Quecksilber sowie die Leitfähigkeit der Probelösung bestimmt. Nachdem die Anordnung mehrere Stunden im stromlosen Zustand belassen worden war, wurden die Messungen wiederholt. Die Werte waren praktisch konstant geblieben. Potential- und Leitfähigkeitsmessungen wurden jeweils nach Aufnahme mehrerer Polarogramme, also nach längerem Stromdurchgang, wiederholt. Auch dabei waren die Werte bis auf wenige Promille konstant geblieben; letzteres folgt schon aus der Tatsache, daß beim Polarographieren nur äußerst geringe Ströme fließen.

Die Normal-Kalomelelektrode wurde durch Zusatz einer 1 n KCl-Lösung zu metallischem Quecksilber erhalten. Die Fläche des Bodenquecksilbers wurde sehr groß gewählt und betrug etwa 64 cm^2. Dadurch konnte es infolge der geringen Stromdichte nur zu unbedeutenden Konzentrationsänderungen an der Oberfläche kommen, wodurch die resultierende Polarisationsspannung nur einige Millivolt beträgt, also innerhalb der Versuchsfehler liegt.

Es ist allerdings mehrere Male vorgekommen, daß die von *Majer*[2] behandelte Passivierung der Gegenelektrode eingetreten ist. Nach Erneuerung der Gegenelektrode unterblieb unter denselben Bedingungen (Potentialwerten) eine Passivierung.

Die Fehlerbreite der angegebenen Anordnung beträgt, wie durch Eichaufnahmen festgestellt wurde, $\pm$ 2%.

3. Herstellung der Lösungen

a) *Reinigung des Lösungsmittels.* 1 l des Handelsproduktes wurde mit 100 g NaOH versetzt[3] und unter Normaldruck destilliert. Die bei 117°

[1b] *M. v. Stackelberg*, Polarographische Arbeitsmethoden, S. 43. Walter de Gruyter & Co. 1950.

[2] *V. Majer*, Coll. Czech. Chem. Communic. **7**, 215 (1935).

[3] *L. F. Audrieth* und *J. Kleinberg*, Non-Aqueous Solvents, S. 119. John Wiley & Sons. 1953.

übergehende Fraktion wurde mit 10 g Natrium 2 Stdn. lang am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt[4]. Sodann wurde vom gebildeten NaOH abgegossen und mit 5 g Natrium 3mal im Reinst-Stickstoffstrom destilliert, wobei die reine wasserfreie Substanz bei 116° überging. Von der Verwendung des energischer wirkenden Kaliums wurde abgesehen, da dieses in Äthylendiamin löslich ist[5].

Als Reinheitskriterium wurde die Leitfähigkeit herangezogen, deren Messung mit einer *Philips*-Meßbrücke erfolgte[6].

Tabelle 1. Leitfähigkeiten des Äthylendiamins

Anzahl der Destillationen	λ ($Ohm^{-1}\ cm^{-1}$) bei 20°
1	$2{,}03 \cdot 10^{-5}$
2	$4{,}78 \cdot 10^{-6}$
3	$5{,}15 \cdot 10^{-7}$
4	$5{,}12 \cdot 10^{-7}$
5	$5{,}10 \cdot 10^{-7}$

Der von *Audrieth* und *Kleinberg*[3] angegebene Leitfähigkeitswert von $0{,}9 \cdot 10^{-7}$ rez. Ohm konnte nicht erreicht werden. Dies dürfte vielleicht im Zusammenhang mit den Schwierigkeiten der Handhabung des Äthylendiamins stehen, das begierig Wasser und Kohlendioxyd anzieht.

b) *Reinigung der gelösten Stoffe.* Es wurden vorzugsweise solche Ionen untersucht, die uns in Form reiner, wasserfreier Verbindungen leicht zugänglich waren.

Kalziumnitrat, Bariumchlorid, Strontiumnitrat, Kadmiumchlorid, Thallium(I)-sulfat, Gold(III)-chlorid, Silbernitrat und Bleinitrat wurden im Trockenschrank bei 120° und sodann im Vakuumexsikkator über P_2O_5 getrocknet.

Vanadin(III)-chlorid, Ammoniumnitrat und Natriumnitrat wurden über P_2O_5 getrocknet.

Zirkonium(IV)-chlorid und Aluminiumchlorid wurden durch Sublimation im Vakuum gereinigt, während Eisen(III)-chlorid, Zinkchlorid und Kupfer(II)-chlorid durch Erwärmen im Chlorstrom von Feuchtigkeit befreit wurden. Niob(V)-chlorid und Tantal(V)-chlorid wurden aus den Elementen erhalten und durch Sublimation im Vak. gereinigt.

Da Titan(IV)-chlorid stürmisch mit Äthylendiamin reagiert, wurde an seiner Stelle Dicyclopentadienyl-titanchlorid verwendet. Seine Herstellung erfolgte aus Cyclopentadiennatrium und Titan(IV)-chlorid in Tetrahydrofuran[7].

Wegen der Feuchtigkeits- und Kohlendioxydempfindlichkeit des Lösungsmittels wurden die Lösungen in einer aus Plexiglas gefertigten Kammer hergestellt, die von reinstem Stickstoff bespült wurde und in der sich P_2O_5 befand.

---

[4] *J. T. Clark* und *E. R. Blout*, J. Polymer Sci. **1**, 419 (1946).

[5] *P. Walden*, Elektrochemie nichtwäßriger Lösungen, S. 483. 1924.

[6] Wasserbestimmungen wurden mittels *Karl-Fischer*-Lösung ausgeführt. Nach der 5. Destillation betrug der Wassergehalt 0,05% H_2O.

[7] *G. Wilkinson* und *J. M. Birmingham*, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 4281 (1954).

c) *Leitsalz.* Als Trägerelektrolyt diente Natriumnitrat. Um bei konstanter Ionenstärke zu arbeiten, wurden 0,1 m $NaNO_3$-Lösungen als Grundlösung verwendet. Unter den Alkalinitraten hatte nämlich Natriumnitrat die beste Löslichkeit und Leitfähigkeit in Äthylendiamin. Die Leitfähigkeit einer 0,1 n $LiNO_3$-Lösung beträgt $4{,}22 \cdot 10^{-4}$ $Ohm^{-1}\,cm^{-1}$ bei 20°, während diejenige der gleichkonzentrierten $NaNO_3$-Lösung $1{,}52 \cdot 10^{-2}$ $Ohm^{-1}\,cm^{-1}$ beträgt. Kaliumnitrat besitzt eine wesentlich geringere Löslichkeit. Höhere Salzkonzentrationen wurden vermieden, um der Bildung „nicht abbrechender" Maxima aus dem Wege zu gehen[8, 9].

Da festgestellt wurde, daß die schon seit langem bekannte „Historie" der Lösungen in Äthylendiamin besonders stark ausgeprägt ist, wurde jeweils erst 24 Stdn. nach Herstellung der Lösungen mit der Aufnahme von Polarogrammen begonnen.

d) *Dämpfer.* Bei der Ausbildung starker Maxima, wie sie in Äthylendiamin öfter zu beobachten sind, findet in der Lösung eine derartige Rührung statt, daß die Ausbildung einer Konzentrationspolarisation überhaupt verhindert wird. In solchen Fällen wird statt eines Anstieges nach der *Ilkovic*-Gleichung eine *Ohm*sche Gerade erhalten, welche jedoch durchwegs eine geringere Steilheit aufweist, als dem Widerstand des Elektrolyten entsprechen würde[8].

Zur Dämpfung der auftretenden Maxima wurde eine 10^{-4}%ige Lösung von Methylenblau verwendet. Manche Maxima, so z. B. bei Ba, Ti, Th und andere lassen sich mit Methylenblau nur bis zu einer gewissen Mindesthöhe dämpfen. Mit Hilfe einer 10^{-5}%igen Agarlösung lassen sich jedoch auch diese Restmaxima dämpfen, ausgenommen die Lösungen des Vanadin(III)-chlorids, für die kein Dämpfer gefunden werden konnte. Die Agarlösung allein vermag jedoch nach unseren Beobachtungen in Äthylendiamin keine dämpfende Wirkung auszuüben. Gelegentlich wurden auch Minima beobachtet, die nicht eliminiert werden konnten, die Ausmessung der Polarogramme aber nicht weiter störten.

4. Auswertung der Polarogramme

Die erhaltenen Halbwellenpotentiale wurden nach *Stackelberg*[10] korrigiert. Bei gleichbleibender Grundlösung wurde jede Stufe bei verschiedenen Depolarisatorkonzentrationen aufgenommen und die verschiedenen Halbwellenpotentiale gegen den Strom i aufgetragen. Die durch Extrapolation auf $i = 0$ erhaltenen Werte sind in Tabelle 2 enthalten. Auf diese Weise ist eine Verfälschung des Halbwellenpotentials durch den Potentialabfall innerhalb der Lösung beseitigt[11]. Es wurden auch die „Depolarisationspotentiale"[12], oder auch „Stufenfußpotentiale" genannt[13], ermittelt. Für Stufen gleicher Höhe ergaben sich tatsächlich gleiche Stufenpotentiale; in keinem Fall ergab sich aber der Raumbedarf

[8] *M. v. Stackelberg*, Polarographische Arbeitsmethoden, S. 318. Berlin: Walter de Gruyter. 1950.

[9] *F. Buckley* und *J. K. Taylor*, J. Res. Nat. Bur. Stand. **34**, 97 (1945).

[10] *M. v. Stackelberg*, Polarographische Arbeitsmethoden, S. 89.

[11] *O. H. Müller*, Chem. Rev. **24**, 95 (1939).

[12] *A. Winkel* und *G. Proske*, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 693 (1936).

[13] *M. v. Stackelberg*, Polarographische Arbeitsmethoden, S. 91.

zwischen Stufenfußpotential am Anfang und am Ende einer Welle als der theoretisch geforderte Wert von $\frac{100}{\nu}$ mV. Die erhaltenen Kurven hatten durchwegs eine geringere Steilheit (siehe Abschnitt 6).

Bei der Ausmessung der Stufenhöhen wurde nach der von *Kolthoff* und *Lingane*[14, 15] angegebenen Methode der Grenzstrom gegen den Reststrom vermessen. Die Grundlösung wurde zuerst ohne und sodann mit Depolarisator aufgenommen. Bei einem Potential, das dem Diffusionsstrom der Kurve mit Depolarisator entspricht, wurde die Differenz der Stromstärken bei beiden Kurven bestimmt (siehe Abschnitt 5 und 6).

Da ein Polaroskop nicht zur Verfügung stand, wurde die Prüfung auf Reversibilität angenähert mit folgender Gleichung durchgeführt[16]:

$$E = \varepsilon + \frac{R \cdot T}{\nu \cdot F} \lg \frac{\bar{i}}{\bar{i}_D - \bar{i}}.$$

Wird E gegen $\lg \frac{\bar{i}}{\bar{i}_D - \bar{i}}$ aufgetragen, so ergibt sich bei reversiblen Vorgängen eine Gerade, aus deren Steigung ν berechnet werden kann.

Tabelle 2. Halbwellenpotentiale in Äthylendiamin bei 23°

Ion	$E_{1/2}$	Art des Elektrodenvorganges	$D.10^{-5}$ cm² sec^{-1}	Bemerkung
Ag^+	— 1,84 V	irrev.		
Mg^{2+}	— 1,80 V	irrev.		
Ba^{2+}	— 1,80 V	rev.	0,80	Dämpfung nur mit Agar + Methylenblau
Ca^{2+}	— 1,74 V	irrev.		
Sr^{2+}	— 1,68 V	rev.	0,80	
Zn^{2+}	— 1,60 V	irrev. rev.		
Ti^{4+}	— 1,55 V	irrev. rev.		Dämpfung nur mit Agar + Methylenblau
Fe^{3+}	— 1,55 V	irrev.		
Pb^{2+}	— 1,20 V	rev.	1,52	Dämpfung nur mit Agar + Methylenblau
Au^{3+}	— 0,74 V	rev.	2,23	
Cd^{2+}	— 0,64 V	irrev. rev.		
Nb^{5+}	— 0,62 V	irrev.		
Tl^+	— 0,46 V	rev.	1,85	Dämpfung nur mit Agar + Methylenblau
Zr^{4+}	— 0,15 V	irrev.		
Cu^{2+}	— 0,12 V	rev.	1,00	
Al^{3+}	keine reproduzierbaren Ergebnisse			
V^{3+}	keine Dämpfung möglich			

[14] *I. M. Kolthoff* und *J. J. Lingane*, Polarography, S. 65. New York. 1941.
[15] *I. M. Kolthoff*, Ind. Eng. Chem., Analyt. Ed. **14**, 195 (1942).
[16] *I. M. Kolthoff* und *J. J. Lingane*, loc. cit., S. 266.

Bei $\lg \frac{\bar{i}}{\bar{i}_D - \bar{i}} = 0$ muß für E das Halbwellenpotential erhalten werden[17]. Obwohl diese Methode mit Unsicherheiten behaftet ist, so konnte in Äthylendiamin eine befriedigende Übereinstimmung zwischen theoretischem und tatsächlich beobachtetem Anstieg aufgefunden werden. Bei nur wenigen Ionen (Tabelle 2) konnten übereinstimmende Werte für den Diffusionskoeffizienten erhalten werden, wobei folgende Form der *Ilkovic*-Gleichung[18] benützt wurde:

$$D = \frac{\bar{i}_D^2}{12{,}759 \cdot \nu^2 \cdot F^2 \cdot K^2 \cdot c^2}.$$

ν elektrochemische Wertigkeit; F *Faraday*-Konstante; K Kapillarenkonstante (siehe Abschnitt 2); $\bar{i}_D$ mittlerer Diffusionsstrom; D Diffusionskoeffizient; c Konzentration des Depolarisators.

Außerdem wurden Lösungen von NH_4^+, Be^{2+}, Mn^{2+}, Co^{2+}, Ni^{2+}, Cr^{3+}, Ce^{3+}, Pr^{3+}, Th^{4+}, U^{4+} und Ta^{5+} untersucht. In allen diesen Fällen konnte jedoch bis zum Leitsalzanstieg keine Stufe erhalten werden.

5. Einzelbesprechung der untersuchten Kationen

Magnesium: Es wurden Lösungen von Magnesiumperchlorat verwendet, das in Äthylendiamin gut löslich war. Infolge Fehlens der Wasserstoffwelle ist durch Messung der Stufenhöhe eine quantitative Bestimmung des Mg in Äthylendiamin möglich. Bis zu Konzentrationen von 10^{-2} Mole/l besteht Linearität zwischen $\bar{i}_D$ und der Konzentration. Der Diffusionsstrom ist nur bei Tropfzeiten von 3 bis 5 Sek. befriedigend ausgebildet.

Kalzium: Kalziumnitrat war ausgezeichnet löslich. Die Linearität zwischen $\bar{i}_D$ und c ist bis 10^{-1} m gegeben.

Barium: Es wurde Bariumchlorid verwendet, womit bei 23° eine 10^{-1} m Lösung hergestellt wurde. Die Vermeßbarkeit wird durch einen sehr unruhigen Grenzstrom beeinträchtigt. Linearität zwischen $\bar{i}_D$ und c bis 0,1 m.

Strontium: Strontiumnitrat erwies sich als gut löslich. Merkwürdigerweise befindet sich das auftretende Maximum nicht auf dem Grenzstrom, sondern am Stufenanstieg, eine Erscheinung, wie sie von *Majer*[19] und *Abresch*[20] bei der Alkalibestimmung in wäßriger Lösung schon festgestellt wurde.

[17] *M. v. Stackelberg*, Z. Elektrochem. **45**, 466 (1939).
[18] *D. Ilkovic*, Coll. Czech. Chem. Communic. **6**, 498 (1934).
[19] *V. Majer*, Z. analyt. Chem. **92**, 401 (1933).
[20] *K. Abresch*, Angew. Chem. **48**, 683 (1935).

Titan: Es wurden Lösungen des Dicyclopentadientitanchlorids verwendet, für dessen Herstellung wir Herrn *E. Nedbalek* danken. Bis zu Konzentrationen von $6 \cdot 10^{-2}$ m war irreversible Abscheidung zu beobachten, während bei höheren Molaritäten praktisch reversible Abscheidung stattfand. Auch in 1 m Lösungen konnte die Linearität zwischen $\bar{i}_D$ und c noch festgestellt werden. Allerdings ist ein sehr unruhiger Grenzstrom zu beobachten, wodurch die Ausmessung beeinträchtigt wird.

Zirkonium: Verwendet wurde Zirkonium(IV)-chlorid, das nur in geringem Maße in Äthylendiamin löslich war. Quantitative Bestimmungen wurden nur bei Tropfzeiten ab 10 Sek. möglich.

Eisen: Lösungen von Eisen(III)-chlorid wurden in den Konzentrationsbereichen von 10^{-4} m bis 10^{-2} m untersucht, wobei weitgehende Linearität zwischen $\bar{i}_D$ und c vorhanden ist.

Aluminium: Mit Aluminium(III)-chlorid-Lösungen konnten keine reproduzierbaren Ergebnisse erhalten werden.

Kadmium: Kadmiumchlorid war in Äthylendiamin gut löslich. Linearität zwischen $\bar{i}_D$ und c wurde nur im Konzentrationsbereich von 10^{-3} m aufgefunden. Oberhalb $6{,}4 \cdot 10^{-3}$ m erfolgt Übergang zur Reversibilität.

Zink: Polarographiert wurden Zinkchloridlösungen. Quantitative Bestimmungen sind infolge des sehr unruhigen Grenzstromes mit großen Unsicherheiten behaftet. Ab 10^{-3} erfolgt Übergang zu Reversibilität.

Kupfer: Kupfer(II)-chlorid war gut löslich. Bei Konzentrationen bis zu 10^{-1} m erwies sich die Stufenhöhe proportional der Konzentration.

Thallium: Bei den untersuchten Thallium(I)-sulfat-Lösungen besteht Linearität zwischen $\bar{i}_D$ und c bis 10^{-1} m.

Gold: Im Gegensatz zu den meisten anderen Chloriden löst sich Gold(III)-chlorid besonders gut in Äthylendiamin. Bei Zimmertemperatur konnte eine 3 m Lösung hergestellt werden. Es treten keinerlei Maxima auf, so daß sich die Zugabe eines Dämpfers erübrigt. Die Stufenhöhe steigt bis 10^{-1} m linear mit der Konzentration an.

Silber: Silbernitrat war ausgezeichnet löslich. Linearität zwischen $\bar{i}_D$ und c ist auch bei 1 m Lösungen gegeben.

Blei: Wie die meisten Nitrate, war auch Bleinitrat gut löslich. Die Linearitätsbeziehung zwischen $\bar{i}_D$ und c ist im Konzentrationsbereich von 10^{-3} m bis 10^{-2} m erfüllt.

Vanadin: Es gelang nicht, an den Lösungen des wasserfreien Vanadin(III)-chlorids einwandfreie Polarogramme zu erhalten. Es wurde

wohl eine Stufe beobachtet, doch war diese wegen nicht zu dämpfender Maxima sowie eines sehr unruhigen Grenzstromes nicht auswertbar.

Tantal: Bei den Lösungen des Tantal(V)-chlorids wurde nur der Leitsalzanstieg beobachtet.

Niob: Im Gegensatz zum Verhalten der Tantal(V)-chlorid-Lösung wurde eine Stufe bei der Untersuchung der Niob(V)-chlorid-Lösung beobachtet. Damit ist erstmalig eine Niobstufe erhalten worden, wie dies bekanntlich in wäßriger Lösung nicht möglich ist[21]. Man erhielt zahlreiche Maxima, die nicht gedämpft werden konnten.

6. Diskussion der Ergebnisse

Da keinerlei konkrete Anhaltspunkte über die Größen von Diffusions- und *Donnan*-Potential[22] vorliegen, ist es nicht möglich, die Werte der aufgefundenen Halbstufenpotentiale in Äthylendiamin mit denen in wäßriger Lösung direkt zu vergleichen. Etwaige Potentialverfälschungen, wie sie sich aus der Anordnung ergeben, müssen jedoch bei der Differenzbildung von Halbwellenpotentialen zweier Kationen herausfallen. Aus diesem Grunde kann wohl die Reihenfolge der Abscheidungen direkt mit der in wäßriger Lösung verglichen werden, nicht aber die Absolutwerte der Halbwellenpotentiale.

Es erscheint bemerkenswert, daß die meisten untersuchten Elektrodenvorgänge in Äthylendiamin irreversibel verlaufen; solche Reaktionen können bekanntlich durch einen Katalysator „reversibel gemacht" werden. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen konnte ein derartiger Katalysator nicht aufgefunden werden. Bei manchen Kationen, z. B. beim Titan(IV)-ion, ist der Grad der Irreversibilität eine Funktion der Konzentration: bei steigender Molarität erfolgt Übergang zur Reversibilität. Dieser Übergang könnte demnach als autokatalytische Wirkung gedeutet werden.

Da die Stufen nicht die erwartete Steilheit aufweisen (Abschnitt 4), liegt die Vermutung nahe, daß es sich bei den beobachteten irreversiblen Reduktionen in kinetischer Hinsicht um eine „vorgelagerte Hemmung" handelt, das heißt, daß zuerst eine Desolvatisierung und Überwindung des ξ-Potentials und dann erst Umladung eintritt. Da die Stufen die volle Höhe ergeben, wird der Vorgang durch Erhöhung des Kathodenpotentials allmählich erzwungen.

Die Linearität zwischen Konzentration und Diffusionsstrom, welche aus der *Ilkovic*-Gleichung folgt, wurde in einem Bereich von 10^{-3} bis 10^{-1} molar bei fast allen untersuchten Ionen bestätigt. Bei höheren

[21] *S. Zeltzer*, Coll. Czech. Chem. Communic. **3**, 223, 302 (1931).

[22] Die *Donnan*-Potentiale der Membran sind höchstwahrscheinlich nur gering.

Konzentrationen ergaben sich meist Abweichungen, welche vermutlich aus der Vernachlässigung der interionischen Kräfte resultieren. Als günstigste Depolarisationskonzentration wurde eine solche von 10^{-3} molar gefunden, ähnlich den Bedingungen bei polarographischen Messungen in wäßriger Lösung.

Nur bei 6 Elementen, die reversibel abgeschieden wurden, konnten übereinstimmende Werte für den Diffusionskoeffizienten erhalten werden. Bei den übrigen untersuchten Ionen treten beträchtliche Diskrepanzen bei den aus verschiedenen Messungen erhaltenen Werten auf. Dies ist dadurch zu erklären, daß bei vorgelagert gehemmten Reduktionen die Stromstärke nicht durch eine Diffusionsgeschwindigkeit, sondern eine Reaktionsgeschwindigkeit bestimmt wird[23].

Da die vorliegenden Untersuchungen nicht ausreichen, um einen geschlossenen Überblick über Äthylendiamin als Lösungsmittel in polarographischer Hinsicht zu gewähren, werden weitere Untersuchungen vorgenommen werden. Vor allem wird der Versuch unternommen, mit Hilfe eines tetraalkylsubstituierten Ammoniumnitrates als Leitsalz Messungen vorzunehmen, wodurch negativere Spannungsbereiche zugänglich und die Halbwellenpotentiale der Alkaliionen bzw. ihrer Komplexionen in Äthylendiamin erfaßbar sein sollten. Ferner werden die polarographischen Untersuchungen auf eine Reihe anderer Lösungsmittel ausgedehnt, sowie polarimetrische Titrationen unternommen.

[23] *R. Brdlicka* und *K. Wiesner*, Coll. Czech. Chem. Communic. **12**, 39 (1947).

Das Solvosystem Benzoylchlorid I: Die Bildung wasserfreier Chloride und ihr Verhalten in Benzoylchlorid

Von

V. Gutmann und **H. Tannenberger**

Mit 3 Abbildungen

Aus dem Institut für Allgemeine Chemie der Technischen Hochschule Wien

(Eingegangen am 31. Januar 1957)

Kristallwasserhaltige Chloride werden durch Erwärmen mit Benzoylchlorid vielfach entwässert, wobei flüchtiger Chlorwasserstoff und oberhalb 100° sublimierende Benzoesäure entstehen. Verschiedene Halogenide, Karbonate und Oxyde sowie Salze von Sauerstoffsäuren reagieren mit Benzoylchlorid zu wasserfreien Chloriden oder Oxychloriden. Die geringe Leitfähigkeit des Benzoylchlorids wird auf Eigenionisation unter Bildung von Benzoylium- und von Chloridionen zurückgeführt. Zahlreiche wasserfreie Chloride geben in Benzoylchlorid Elektrolytlösungen, wobei sie entweder saure oder basische Funktionen ausüben. Potentiometrische Titrationen mit Hilfe von Molybdänelektroden zeigen das Stattfinden von Ionenreaktionen an. Ihre Ergebnisse werden zur Festlegung der relativen Basizität löslicher Chloride in Benzoylchlorid im Bezug auf Antimon(V)-chlorid ausgewertet.

1. Einleitung

Benzoylchlorid wird vielfach zu Benzoylierungen sowie zu Chlorierungen in der organischen Chemie verwendet. Seine Eigenschaften als Chlorierungsmittel für anorganische Stoffe sowie als ionisierendes Lösungsmittel sind bisher nicht näher untersucht worden. In einer neueren Übersicht[1] ist unter 254 organischen Lösungsmitteln das Benzoylchlorid überhaupt nicht erwähnt. Auf der Suche nach einem wenig wasserempfindlichen Solvens vor allem für wasserfreie Chloride wurde nun

[1] *A. Weissberger, E. S. Proskauer, J. A. Riddick* und *E. E. Toops* jr., Organic Solvents. New York: Interscience Publ. Inc. 1955.

im Benzoylchlorid ein ionisierendes Lösungsmittel aufgefunden, das sich außerdem als Entwässerungs- und Chlorierungsmittel anwenden läßt.

Benzoylchlorid ist bei Normaldruck zwischen — 1° und + 197° eine wasserhelle und leicht bewegliche Flüssigkeit von charakteristischem Geruch. Seine Reizwirkung auf die Schleimhäute ist wesentlich geringer als die des Phosphoroxychlorids, so daß eine gefahrlose Handhabung ermöglicht ist. Da die bei Gegenwart von Wasser entstehende Benzoesäure durch Erwärmen auf über 100° absublimiert werden kann, stellt Benzoylchlorid ein Lösungsmittel dar, das es gestattet, ohne Verwendung geschlossener Apparaturen wasserfrei zu arbeiten.

Die geringe Leitfähigkeit des reinen Benzoylchlorids dürfte größtenteils auf Eigenionisation zurückzuführen sein, wobei Benzoyliumkationen und Chloridionen entstehen:

$$C_6H_5COCl \rightleftharpoons C_6H_5CO^+ + Cl^-.$$

Vermutlich sind die Ionen in den Lösungen solvatisiert. Die Bildung des positiven Benzoyliumions[2] wird bei Benzoylierungsreaktionen angenommen[3]. Seine Existenz ergibt sich auch aus Leitfähigkeitsmessungen der Verbindung $C_6H_5COSbCl_6$ in Lösung von flüssigem Schwefeldioxyd[4, 5] und dürfte sowohl in dieser Verbindung als auch im Benzoyliumtetrachlorogallat[6] vorliegen. Diese Stoffe sollten in Lösung[7] von Benzoyl-

Tabelle 1. Physikalische Eigenschaften des Benzoylchlorids

Molgewicht	140,5
Schmelzpunkt	— 0,63° [8]
Siedepunkt/760 Torr	+ 197°
Dichte bei 15°	1,2188
Molvolumen bei 25°	116,35
Brechungsindex n_D^{25}	1,5508
Dipolmoment in Benzol	3,32 [9, 10]
Dielektrizitätskonstante bei 0°	29,4 [11]
bei 25°	22,9 [11]
Eigenleitfähigkeit bei 20° in $Ohm^{-1}\,cm^{-1}$	$9 \cdot 10^{-8}$ [12]
Kryoskopische Konstante	3,1 [4]

[2] *H. Burton* und *P. F. G. Praill*, J. Chem. Soc. London **1951**, 529.

[3] *H. Burton* und *P. F. G. Praill*, Quart. Rev. Chem. Soc. London **6**, 302 (1952).

[4] *F. Seel* und *H. Bauer*, Z. Naturforsch. **2 b**, 397 (1947).

[5] *F. Seel*, Z. anorg. Chem. **252**, 30, 39 (1944).

[6] *N. N. Greenwood* und *K. Wade*, J. Chem. Soc. London **1956**, 1527.

[7] *V. Gutmann*, Svensk Kem. Tidskr. **68**, 1 (1956).

[8] *C. R. Witschonke*, Analyt. Chemistry **26**, 562 (1954).

[9] *R. G. Kadesch* und *S. W. Weller*, J. Amer. Chem. Soc. **63**, 1310 (1941).

[10] *G. T. O. Martin* und *J. R. Partington*, J. Chem. Soc. London **1936**, 1175.

[11] *J. Errara*, J. physique Radium (6) **5**, 309 (1924); ref. Chem. Zbl. **1925 I**, 1390.

[12] *A. Kailan*, Mh. Chem. **53/54**, 160 (1929), gibt $\varkappa = 5{,}6 \cdot 10^{-7}$ rez. Ohm an.

chlorid ebenso wie Chloridionenakzeptoren (z. B. verschiedene wasserfreie Chloride, wie Antimon(V)-chlorid oder Aluminiumchlorid) Säuren im Solvosystem Phosphoroxychlorid darstellen, während Chloridionendonoren als Basen fungieren sollten.

Das *Merck*sche Produkt war eine wasserklare Flüssigkeit mit einer Leitfähigkeit $\varkappa = 8 \cdot 10^{-7}$ rez. Ohm bei 20°. Nach einmaliger Destillation im Vak. über einer Kolonne erniedrigte sich diese auf $\varkappa = 9 \cdot 10^{-8}$ rez. Ohm. Dieses Produkt wurde sowohl für Leitfähigkeitsmessungen, als auch für potentiometrische Untersuchungen verwendet, während für präparative Untersuchungen auch das Handelsprodukt ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

2. Die Entwässerung von Halogeniden mit Benzoylchlorid

Benzoylchlorid reagiert mit Wasser unter Bildung von Benzoesäure und flüchtigem Chlorwasserstoff:

$$C_6H_5COCl + H_2O = C_6H_5COOH + HCl.$$

Durch Erwärmen können beide Produkte leicht entfernt werden. Die Umsetzung kristallwasserhaltiger Stoffe mit Benzoylchlorid erwies sich als einfache Entwässerungsmethode für zahlreiche Chloride. Sie ist der Entwässerung mittels Carbonylchlorid und Thionylchlorid[13] dadurch überlegen, daß die Entwässerungen bis 200° ohne Verwendung eines Bombenrohres ausführbar sind.

Das neue Entwässerungsprinzip eignet sich vor allem für diejenigen Chloride, die in Benzoylchlorid unlöslich sind. So entsteht aus dem blaugrünen $CuCl_2(OH_2)_2$ schon oberhalb 100° unter lebhafter HCl-Entwicklung das braungelbe, wasserfreie Salz, das nach dem Filtrieren mit Äther gewaschen und im Vak. von Solvensresten befreit werden kann. Ähnlich wird aus grünem $NiCl_2(OH_2)_6$ bei etwa 150° das gelbe wasserfreie Nickel(II)-chlorid und aus rosarotem $CoCl_2(OH_2)_6$ bei 130° das blaue, unlösliche wasserfreie Salz erhalten. Von den Chloriden der Erdalkalien werden Bariumchlorid und Strontiumchlorid leicht entwässert: hingegen bildet sich mit Magnesiumchlorid eine noch nicht näher untersuchte Verbindung.

Für präparative Zwecke kaum geeignet sind diejenigen Chloride, die in Benzoylchlorid löslich sind. Aus $FeCl_3(OH_2)_7$ entsteht eine blutrote Lösung, aus $AlCl_3(OH_2)_6$ eine braune Lösung, die nach längerem Erwärmen wasserfrei sind. Durch Abdampfen des Lösungsmittels können die wasserfreien Chloride nicht erhalten werden, da sie einerseits mit dem Solvens definierte Verbindungen geben (Chlorometallate) und

[13] *H. Hecht*, Z. anorg. Chem. **254**, 37 (1947).

anderseits bei der Destillation Verharzungsprodukte entstehen (siehe Abschnitt 4).

Niedere Chloride, z. B. $FeCl_2(OH_2)_4$ oder $SnCl_2(OH_2)_2$, können nicht wasserfrei erhalten werden, da sie teilweise als höherwertige Chloride in Lösung gehen.

Da auch Bromide und Jodide vielfach zu Chloriden umgesetzt werden, können auch diese zur Herstellung wasserfreier Chloride mittels Benzoylchlorid verwendet werden. Dabei bilden sich Benzoylbromid bzw. Benzoyljodid, die in Benzoylchlorid löslich sind und daher durch Filtrieren abgetrennt werden können.

In jedem einzelnen Fall sollte man sich aber von der Leistungsfähigkeit dieser Methode vorher überzeugen.

3. Löslichkeiten wasserfreier Chloride in Benzoylchlorid

Einige qualitative Löslichkeitsangaben sind in Tabelle 2 enthalten. Demnach sind unter den löslichen Chloriden vor allem solche anzutreffen, die in wäßriger Lösung unbeständig sind, während typische Ionenkristalle, wie Alkalichloride, in Benzoylchlorid unlöslich sind.

Tabelle 2. Löslichkeiten in Benzoylchlorid

Löslich		Wenig löslich	Praktisch unlöslich
leitend	kaum oder nicht leitend		
$(C_2H_5)_4NCl$	PCl_3	$(CH_3)_4NCl$	$LiCl$
$AlCl_3$	$AsCl_3$	$AgCl$	$NaCl$
$FeCl_3$	$SbCl_3$	$AuCl_3$	KCl
$TeCl_4$	$SiCl_4$	$SrCl_2$	NH_4Cl
$TiCl_4$	$SOCl_2$	$ZnCl_2$	$CsCl$
$ZrCl_4$	SO_2Cl_2	$CdCl_2$	$MgCl_2$
$SnCl_4$	$POCl_3$	$HgCl_2$	$BaCl_2$
PCl_5	$VOCl_3$	$MnCl_2$	$SrCl_2$
$SbCl_5$	CrO_2Cl_2	$CoCl_2$	$CuCl_2$
$NbCl_5$	$(C_5H_5)_2TiCl_2$	$NiCl_2$	$CeCl_3$
$TaCl_5$			$BiCl_3$

4. Mit Benzoylchlorid Verbindungen bildende Halogenide

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die bekannten Verbindungen zwischen Halogeniden und Benzoylchlorid. Sie werden größtenteils als Benzoyliumsalze aufzufassen sein. Die in der Literatur angegebenen Verbindungen des Aluminiumbromids und Magnesiumbromids dürften wegen der Umsetzung der Bromide zu Chloriden keinesfalls im reinen Zustand erhalten worden sein.

Tabelle 3. Verbindungen von Benzoylchlorid mit Metallhalogeniden

Halogenid	Zusammensetzung	Farbe	Schmp.	Eigenschaften und Literaturhinweise
$AlCl_3$	1 : 1	gelb	93°	löslich in Benzol und CS_2[14, 15]
$AlBr_3$	1 : 1		90°	[15]; Dipolmoment in Benzol: 8,92[16]
$FeCl_3$	1 : 1	rot		[17]
$TiCl_4$	1 : 1	gelb	63°	löslich in CS_2[18, 19]
$SbCl_5$	1 : 1	weiß		schwer löslich in CCl_4[20]
$MgBr_2$	1 : 1	weiß		[21]
$GaCl_3$	1 : 1		46,5°	Schmelze gut leitend[6, 22]

5. Benzoylchlorid als Chlorierungsmittel

Benzoylchlorid wird für Chlorierungen in der organischen Chemie verwendet; aber auch die Bildung von Metallchloriden ist bekannt. Zur Umsetzung befähigt sind gewisse Metalloxyde, z. B. Quecksilber(II)-oxyd, Zinkoxyd und Kupferoxyd[22], wobei die Umsetzung ziemlich heftig erfolgt und gleichzeitig die entsprechenden Metallbenzoate gebildet werden sollen. Metallchloride entstehen auch bei der Umsetzung von Karbonaten mit Benzoylchlorid; Barium- und Kaliumkarbonat reagieren träge, Zink- oder Kalziumkarbonat lebhaft unter Entbindung von Kohlendioxyd[22]. Bei höherer Temperatur werden auch die Karbonate von Kupfer und Blei umgesetzt. Des weiteren sind Reaktionen von Nitraten, Fluoriden sowie von Halogenwasserstoffen beobachtet worden.

Während man sich bei den bisherigen Untersuchungen in erster Linie für das organische Reaktionsprodukt interessierte, wird im folgenden gezeigt, daß Chlorierungen mit Benzoylchlorid auch für die anorganische Chemie von Interesse sind, da wasserfreie Chloride oder Oxychloride gebildet werden. Die chlorierenden Eigenschaften des Benzoylchlorids sind nämlich denen des Thionylchlorids[23] sehr ähnlich, doch besitzt es gegenüber letzterem den Vorteil eines höheren Siedepunktes.

[14] *R. E. Wilson* und *E. W. Fuller*, Ind. Eng. Chem. **14**, 406 (1922).
[15] *B. Menschutkin*, Chem. Zbl. **1911 I**, 481.
[16] *H. Ulich* und *W. Nespital*, Angew. Chem. **44**, 750 (1931). — *J. Boeseken*, Rec. trav. chim. Pays-bas **22**, 315 (1903).
[17] *A. Bertrand*, Bull. soc. chim. France (2) **34**, 631 (1881).
[18] *N. M. Cullimone*, *S. J. Chard* und *D. M. Leyshon*, J. Chem. Soc. London **1952**, 4106.
[19] *H. Meerwein* und *H. Maier-Hüser*, J. prakt. Chem. (2) **134**, 51 (1934).
[20] *B. Menschutkin*, Chem. Zbl. **1906 II**, 1720.
[21] *H. Ulich* und *G. Heyne*, Z. physik. Chem., Abt. B **49**, 284 (1941).
[22] *B. Lachowics*, Ber. dtsch. chem. Ges. **18**, 2993 (1885).
[23] *H. Hecht*, *G. Jander* und *H. Schlapmann*, Z. anorg. Chem. **254**, 255 (1947).

Tabelle 4. Beispiele für mit Benzoylchlorid reagierende anorganische Stoffe

Reaktant	Reaktionsprodukt(e)	Bemerkungen
Ag_2O	AgCl, $(ArCO)_2O$	vollständiger Umsatz[24]
HgO	$HgCl_2$, $(ArCO)_2O$	[24]
CaO	$CaCl_2$, $(ArCO)_2O$	teilweiser Umsatz[24]
$AgNO_3$	AgCl, $ArCOONO_2$	bei — 15°[25]; siehe [26]
$PbNO_3$	$PbCl_2$, $(ArCO)_2O$, NO_2, O_2	[27]
KNO_3	KCl, $(ArCO)_2O$, NOCl, Cl_2	[26]
AgF	AgCl, ArCOF	[28]
ZnF_2	$ZnCl_2$, ArCOF	[28]
NH_3	Benzamid	[29]
H_2S	gelbrote Flüssigkeit	[30]
HBr	HCl, ArCOBr	bei 100°[31]
HJ	HCl, ArCOJ	bei 20°[31]

Unbekannt war vor allem das Verhalten von Oxyden und Salzen von Oxysäuren der Übergangselemente. Sie reagieren meist leicht mit Benzoylchlorid. So entsteht aus Chrom(VI)-oxyd Chromylchlorid:

$$CrO_3 + 2\ C_6H_5COCl = CrO_2Cl_2 + (C_6H_5CO)_2O.$$

Gießt man Benzoylchlorid auf nur wenige Gramm Chromtrioxyd, so erfolgt unter Feuererscheinung eine explosionsartige Umsetzung. Werden aber kleinere Mengen CrO_3 anteilsweise in Benzoylchlorid unter Rühren eingetragen, so entsteht eine orangerote Lösung. Gelegentlich kommt es unmittelbar nach der Zugabe des festen Oxyds zu sichtbarer Umsetzung unter Lichterscheinung, aber nur unter geringfügiger Erwärmung, wobei die gelben Dämpfe des Chromylchlorids wahrnehmbar werden. Durch Destillation unter Normaldruck kann dieses zusammen mit etwas Benzoylchlorid von dessen Hauptmenge abgetrennt werden, während der Rückstand harzartige Produkte enthält.

Sowohl aus Vanadin(V)-oxyd als auch aus Alkalivanadaten entsteht eine gelbe Lösung, die Vanadinoxytrichlorid enthält. Dieses konnte

[24] *A. Mc.Gookin* und *H. Page*, J. Chem. Soc. London **1951**, 2769.
[25] *F. Francis*, J. Chem. Soc. London **89**, 1 (1906); Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 3798 (1906).
[26] *B. Lachowics*, Ber. dtsch. chem. Ges. **17**, 1282 (1884).
[27] *O. Diels* und *H. Okada*, Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 3335 (1911).
[28] *M. Meslans* und *F. Girardet*, C. r. acad. sci., Paris **122**, 239 (1896); Bull. soc. chim. France (3) **15**, 878 (1896).
[29] *F. Wöhler* und *J. Liebig*, Ann. Chem. **3**, 268 (1832).
[30] *R. W. Borgeson* und *J. A. Wilkinson*, J. Amer. Chem. Soc. **51**, 1455 (1929).
[31] *H. Staudinger* und *E. Anthes*, Ber. dtsch. chem. Ges. **46**, 1423 (1913).

durch Destillation nicht vollständig vom Benzoylchlorid getrennt werden.

$$V_2O_5 + 6\ C_6H_5COCl = 2\ VOCl_3 + 3\ (C_6H_5CO)_2O,$$

$$NH_4VO_3 + 4\ C_6H_5COCl = NH_4Cl + VOCl_3 + 2\ (C_6H_5CO)_2O.$$

Aus Wolfram(VI)-oxyd entsteht eine orangerote Lösung, die Wolframoxytetrachlorid enthalten dürfte. Auch wasserhaltiges Alkaliwolframat kann vollständig umgesetzt werden:

$$Na_2WO_4(OH_2)_2 + 8\ C_6H_5COCl = WOCl_4 + 2\ NaCl + 2\ HCl +$$
$$+ 2\ C_6H_5COOH + 3\ (C_6H_5CO)_2O.$$

1 g Natriumwolframat wurde mit 150 ccm Benzoylchlorid am Rückflußkühler erhitzt, wobei Chlorwasserstoff und Benzoesäure entwickelt wurden. Aus der zunächst goldgelben, später dunkelroten Lösung setzte sich ein weißer Bodenkörper ab, der nach dem Filtrieren und Trocknen röntgenographisch als Kochsalz identifiziert wurde. Seine Menge entsprach vollständiger Umsetzung nach obiger Gleichung. Die Trennung des Wolframoxychlorids von Benzoylchlorid und Benzoesäureanhydrid gelang nicht durch Destillation, da dabei Verharzungsprodukte festgestellt wurden.

Aus den Oxyden des Titans, Zirkoniums, Niobs und Tantals entstehen auch in der Hitze bei nur geringer Reaktionsgeschwindigkeit die gefärbten Lösungen der betreffenden höchsten Chloride. Auch Aluminiumoxyd geht teilweise als Aluminiumchlorid in Lösung. Des weiteren wurde beobachtet, daß Molybdän- und Uranoxyd tief gefärbte Lösungen geben. Eine systematische Untersuchung wäre ohne Zweifel von Interesse.

6. Das Leitvermögen der Lösungen von Chloriden

Es ist lediglich bekannt, daß die Lösung des Eisen(III)-chlorids „relativ gut", diejenigen von Antimon(III)-chlorid und Magnesiumbromid nur schwach leiten[32]; außerdem ist die Leitfähigkeit des Phosphorpentachlorids in Benzoylchlorid untersucht worden[33]. Es wurde nun eine Anzahl von Leitfähigkeitsmessungen an Lösungen wasserfreier Chloride ausgeführt (Tabelle 5).

Zahlreiche Lösungen sind gefärbt. In ihnen dürften Benzoyliumkationen und Chlorometallatanionen vorliegen. Unter den Chloriden, die in Lösung von Benzoylchlorid den elektrischen Strom leiten, befinden sich in erster Linie solche, die in Wasser unbeständig sind. Das Verhalten ihrer Lösungen und ihr Reaktionsvermögen ist daher von besonderem Interesse.

[32] *L. Kahlenberg* und *A. T. Lincoln*, J. Physic. Chem. **3**, 19 (1899).
[33] *D. S. Payne*, J. Chem. Soc. London **1953**, 1052.

Tabelle 5. Leitvermögen der Lösungen wasserfreier Chloride in Benzoylchlorid bei 20°

Chlorid	Farbe der Lösung	Mole/l	Spez. Leitfähigkeit ($Ohm^{-1}\,cm^{-1}$)
Tetraäthylammoniumchlorid	farblos	0,0198	$3{,}09 \cdot 10^{-4}$
Quecksilber(II)-chlorid	farblos	0,0075	$3{,}15 \cdot 10^{-6}$
Aluminiumchlorid	gelb	0,0075	$4{,}14 \cdot 10^{-5}$
Eisen(III)-chlorid	rot[34]	0,0075	$1{,}34 \cdot 10^{-4}$
Arsen(III)-chlorid	gelb	0,010	$1{,}20 \cdot 10^{-7}$
Antimon(III)-chlorid	gelb	0,0075	$7{,}37 \cdot 10^{-6}$
Thionylchlorid	farblos	0,01	$1{,}40 \cdot 10^{-7}$
Sulfurylchlorid	farblos	0,01	$9{,}6 \cdot 10^{-6}$
Titan(IV)-chlorid	leuchtend gelb	0,0126	$1{,}58 \cdot 10^{-6}$
Zirkonium(IV)-chlorid	dunkelbraun[34]	0,01	$6{,}34 \cdot 10^{-6}$
Zinn(IV)-chlorid	gelb	0,0075	$3{,}80 \cdot 10^{-6}$
Tellur(IV)-chlorid	schwarzbraun[34]	0,05	$9{,}10 \cdot 10^{-6}$
Phosphor(V)-chlorid	farblos	0,041	$3{,}43 \cdot 10^{-5}$
Antimon(V)-chlorid	schwarzbraun[34]	0,0075	$2{,}13 \cdot 10^{-4}$
Niob(V)-chlorid	schwarzbraun[34]	0,0075	$1{,}58 \cdot 10^{-5}$
Tantal(V)-chlorid	schwarzbraun[34]	0,0075	$9{,}10 \cdot 10^{-6}$
Phosphoroxychlorid	farblos	0,01	$9{,}70 \cdot 10^{-6}$

7. Säuren und Basen

Das Leitvermögen der Lösungen der Chloride ist darauf zurückzuführen, daß letztere entweder Chloridionen in die Lösung entsenden oder aber vom Solvens solche akzeptieren[35]. Im ersten Falle üben sie basische Funktionen aus (Chloridionendonor[35], wodurch die Konzentration der Solvensanionen erhöht wird), im zweiten Fall fungieren sie als Säuren im Solvosystem Benzoylchlorid.

Zur Feststellung der jeweils vorherrschenden Funktion wurde die potentiometrische Methode herangezogen, nachdem beobachtet worden war, daß beim Hinzufügen von Tetraäthylammoniumchlorid zu einer Lösung von Antimon(V)-chlorid beim Überschreiten des Molverhältnisses 1 : 1 die schwarzbraune Farbe in Blaßgelb übergeht, also eine Reaktion stattfindet. Dieselben Erscheinungen wurden bei der Titration der Lösungen des Niob(V)-chlorids und des Tantal(V)-chlorids mit Tetraäthylammoniumchloridlösung festgestellt, was wegen der Bildung der noch nicht beschriebenen Hexachloroniobate und Hexachlorotantalate von Interesse ist.

Die Verbindung $C_6H_5COSbCl_6$ enthält das Benzoyliumion. Es fungiert demnach Antimon(V)-chlorid als Säure, während Tetraäthylammoniumchlorid basische Funktionen ausübt:

$$C_6H_5CO^+SbCl_6^- + R_4N^+Cl^- \rightleftharpoons R_4N^+SbCl_6^- + C_6H_5COCl.$$

[34] Bei hoher Verdünnung gelb.

[35] *V. Gutmann* und *I. Lindqvist*, Z. physik. Chem. **203**, 250 (1953).

Ähnlich wie in Phosphoroxychlorid[36] und Thionylchlorid[37] konnten mit Hilfe einer Molybdänelektrode reproduzierbare Potentialeinstellungen erreicht werden. Für die potentiometrischen Untersuchungen wurde mit einer gebremsten Bezugselektrode mit praktisch verhinderter Diffusion gearbeitet und die Potentialdifferenz mit einem Röhrenvoltmeter gemessen.

Bei der potentiometrischen Verfolgung der Umsetzung von Tetraäthylammoniumchlorid mit Antimon(V)-chlorid erfolgt im Äquivalenz-

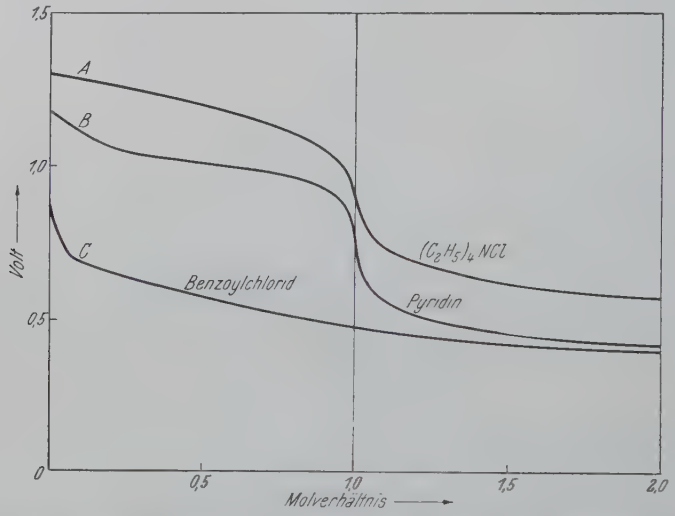


Abb. 1. Potentiometrische Titrationen in Benzoylchlorid bei 20°. A: Vorgelegt: 0,1 Millimol $(C_2H_5)_4NCl$ in 25 ml Benzoylchlorid, titriert mit 0,05 m $SbCl_5$-Lösung; B: Vorgelegt: 0,1 Millimol Pyridin in 25 ml Benzoylchlorid, titriert mit 0,05 m $SbCl_5$-Lösung; C: Vorgelegt: 25 ml Benzoylchlorid, titriert mit 0,05 m $SbCl_5$-Lösung

punkt ein deutlicher Potentialsprung, der die sprunghafte Änderung der Chloridionenaktivität der Lösung anzeigt (Abb. 1). Ähnlich ist der Kurvenverlauf, wenn man als Base Pyridin verwendet. Aus der dritten Kurve in Abb. 1 kann ein Richtwert für das Ionenprodukt des Lösungsmittels Benzoylchlorid abgeschätzt werden, allerdings nur mit jenen Einschränkungen, wie sie beim Phosphoroxychlorid diskutiert worden sind. Daraus ergäbe sich eine Größenordnung von $K = [C_6H_5CO^+][Cl^-] \approx 10^{-13}$. Es ist zu hoffen, daß durch Präzisionsmessungen hochverdünnter Konzentrationsketten starker Elektrolyte hierfür genauere Werte ermittelt werden können.

Nachdem im Antimon(V)-chlorid ein relativ stark sauer und im Tetraäthylammoniumchlorid ein relativ stark basisch reagierender Elektrolyt aufgefunden worden war, so konnte das Verhalten der übrigen

[36] *V. Gutmann* und *F. Mairinger*, Z. anorg. Chem., im Druck.
[37] *H. Spandau* und *E. Brunneck*, Z. anorg. Chem. **278**, 197 (1955).

wasserfreien Chloride in Lösung von Benzoylchlorid in bezug auf einen dieser Elektrolyte auf Grund potentiometrischer Untersuchungen festgestellt werden. Als Bezugsstoff wurde Antimon(V)-chlorid gewählt, das sich, wie gesondert festgestellt wurde, in Benzoylchlorid ähnlich dem Eisen(III)-chlorid verhält. Mit Ausnahme der beiden in Abb. 1 angegebenen Umsetzungen traten bei den Titrationen mit anderen Chloriden keine Potentialsprünge auf. Das Lösungsmittel Benzoylchlorid verhält

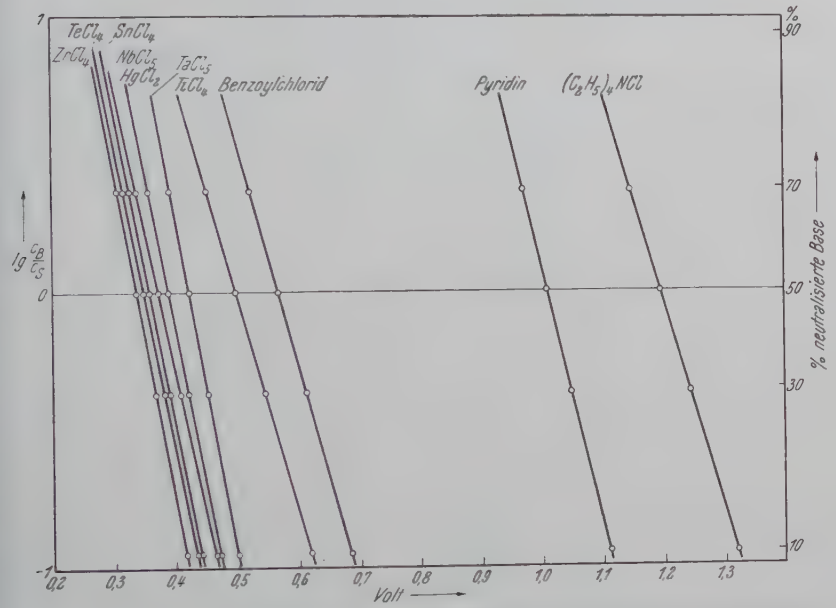


Abb. 2. Logarithmische Titrationskurven von Chloriden mit $SbCl_5$-Lösung in Benzoylchlorid

sich also gegenüber diesen Stoffen als Base, das heißt alle anderen untersuchten Chloride sind Säuren im Solvosystem Benzoylchlorid, da sie vom Solvens Chloridionen akzeptieren. Auch Titan(IV)-chlorid und Phosphor(V)-chlorid, die in Lösung von Phosphoroxychlorid vorwiegend basische Funktionen ausüben, sind in Benzoylchlorid schwache Säuren.

Der Kurvenverlauf der potentiometrischen Titrationen bis in die Nähe des Äquivalenzpunktes wurde zur Ermittlung der relativen Chloridionenaktivität der Lösung der untersuchten Chloride gegenüber derjenigen des Antimon(V)-chlorids in Benzoylchlorid herangezogen. Auf Grund der Beziehung:

$$E = E_0 - 0{,}059 \log \frac{c_B \cdot f_B}{c_S \cdot f_S} + 0{,}059\, p_{K_B} \,.$$

wird der Logarithmus des Neutralisationsgrades $\log \frac{c_B}{c_S}$ als Funktion

der gemessenen Potentialdifferenz aufgetragen. Der Index B (= Base) bezieht sich hierbei auf das untersuchte Chlorid, das wohl gegenüber dem Solvens als Säure, gegenüber dem Antimon(V)-chlorid aber als Base anzusprechen ist. Der Index S (= Säure) bezieht sich auf die mit der Base korrespondierende Kationensäure. Der Schnittpunkt dieser Geraden mit der zur Abszisse parallelen Geraden bei $\log \frac{c_B}{c_S} = 0$ stellt ein Maß für die Dissoziationskonstante der Base dar (Abb. 2).

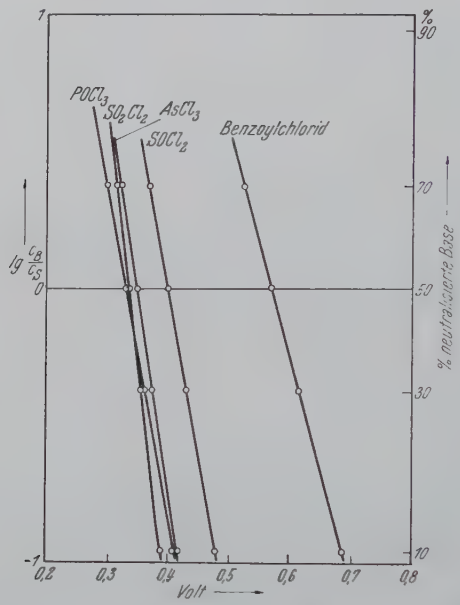


Abb. 3. Logarithmische Titrationskurven von Chloriden mit $SbCl_5$-Lösung in Benzoylchlorid

Zu den relativ stärksten Säuren gehören Antimon(V)-chlorid und Eisen(III)-chlorid. Ihnen folgen mit abnehmender Azidität Zirkonium(IV)-chlorid, Tellur(IV)-chlorid, Zinn(IV)-chlorid, Niob(V)-chlorid, Quecksilber(II)-chlorid und Tantal(V)-chlorid. Des weiteren übt das nicht eingezeichnete Aluminium(III)-chlorid saure Funktionen gegenüber dem Solvens aus. Sehr schwache Säuren sind Titan(IV)-chlorid und Phosphor(V)-chlorid.

In Abb. 3 sind die logarithmischen Titrationskurven anderer chloridotroper Lösungsmittel gegenüber Antimon(V)-chlorid in Benzoylchlorid dargestellt, aus denen ihre relative Basizität entnommen werden kann. Demnach zeigen Arsen(III)-chlorid, Phosphoroxychlorid und Sulfurylchlorid, die alle als schwache Säuren in Benzoylchlorid fungieren, große Ähnlichkeiten. Vergleicht man die hier geschilderten Verhältnisse mit

denen in Lösung von Phosphoroxychlorid, so sind Parallelen erkennbar. Die Reihung der Säuren ist recht ähnlich, aber vor allem dadurch gegenüber dem Lösungsmittel verschoben, daß Phosphoroxychlorid etwa so stark sauer wie Zinn(IV)-chlorid ist. Die rechts davon stehenden Chloride üben tatsächlich in Phosphoroxychlorid schwach basische Funktionen aus[36]. Es ist wahrscheinlich, daß die Säureskala der Chloride in Arsen(III)-chlorid und Sulfurylchlorid ähnlich der in Phosphoroxychlorid sein wird, sofern nicht Solvatisierungsverhältnisse Verschiebungen verursachen. Das konduktometrisch festgestellte Verhalten der Lösungen von Chloriden steht im Einklang mit dieser Vermutung.

Diese Ergebnisse gestatten es vorauszusagen, wie die in Benzoylchlorid gelösten Chloride miteinander reagieren können. Der Grad der Umsetzungen wird auch durch die Löslichkeiten der entstehenden Verbindungen beeinflußt werden.

Über die Darstellung von m-Hydroxybenzonitrilen durch Reaktion von Alkalicyaniden mit Chinolacetaten

Von

A. Siegel, P. Stockhammer und **F. Wessely**

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 25. Februar 1957)

Die Einwirkung von Kaliumcyanid in alkoholischer Lösung auf o- und p-Chinolacetate mit freier 5-Stellung führt unter 1,4-Addition des Cyanids zur Bildung entsprechend substituierter m-Hydroxybenzonitrile. In manchen Fällen scheint dieser Bildungsweg anderen Darstellungsmethoden dieser Verbindungen überlegen zu sein.

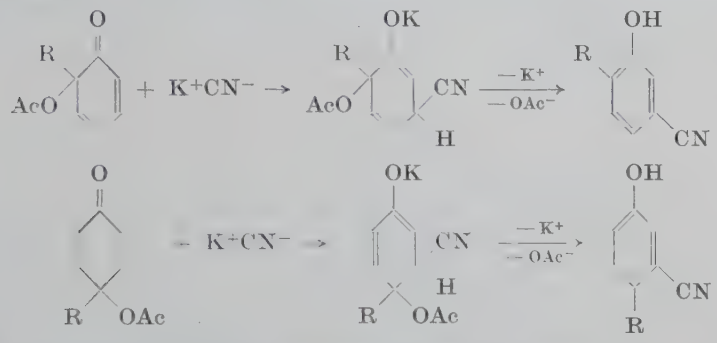
Im Rahmen von Arbeiten mit der Absicht, aus den durch Einwirkung von Bleitetraacetat auf Phenole und aromatische Amine relativ leicht zugänglichen o- und p-Chinolacetaten[1] durch Verseifung die sonst nur sehr schwer oder überhaupt nicht zugänglichen freien Chinole zu erhalten, versuchten wir auch, das gesteckte Ziel durch das von *Q. R. Petersen*[2] angegebene Verfahren der Umesterung in alkoholischer Lösung unter Anwendung von Kaliumcyanid als Katalysator zu erreichen. Unter den entsprechenden Versuchsbedingungen trat aber im Fall der Chinolacetate keine nennenswerte Reaktion ein. Bei der Verwendung von äquivalenten Mengen Kaliumcyanid kam es jedoch zu einer Additionsreaktion des Reagens an die Chinolacetate, über deren Verlauf und Ergebnisse im folgenden berichtet wird.

Bei allen von uns untersuchten o- und auch p-Chinolacetaten mit freier 5-Stellung wurden unter den im experimentellen Teil näher beschriebenen Bedingungen als Hauptreaktionsprodukte der Einwirkung von äquivalenten Mengen Kaliumcyanid in der Siedehitze die entsprechen-

[1] *F. Wessely* und *F. Sinwel*, Mh. Chem. **81**, 1055 (1950) und weitere Arbeiten.

[2] J. Amer. Chem. Soc. **77**, 1743 (1955).

den m-Hydroxybenzonitrile erhalten, deren Bildung auf folgendem Weg gedeutet werden kann:



Es kommt also in allen untersuchten Fällen zu einer 1,4-Addition des KCN an das Doppelbindungssystem der Chinolacetate unter Bildung von nicht in Substanz faßbaren Zwischenprodukten, die sofort unter Abspaltung von Acetat und prototroper Umlagerung in das stabile aromatische System der m-Hydroxybenzonitrile übergehen. Deren Konstitution konnte zum Teil durch Synthese, zum Teil auf anderen Wegen sichergestellt werden.

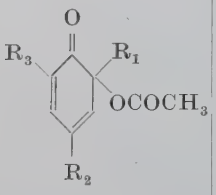
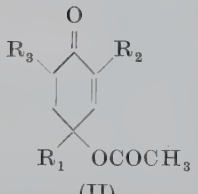
Bei den p-Chinolacetaten führt die angegebene Reaktion auch zur Bildung größerer Mengen harziger, undestillierbarer Produkte, so daß die Ausbeute an Hydroxybenzonitrilen relativ gering ist (10 bis 30%). Im Fall der o-Chinolacetate jedoch verläuft die Reaktion wesentlich einheitlicher und die Ausbeuten an Hydroxybenzonitrilen bewegen sich zwischen 50 und 70%. Da nun gerade die o-Chinolacetate im allgemeinen aus entsprechend substituierten Phenolen durch Bleitetraacetat-Oxydation in recht guter Ausbeute hergestellt werden können, stellt die beschriebene Umsetzung mit Kaliumcyanid eine relativ einfache Darstellungsmöglichkeit für manche m-Hydroxybenzonitrile dar, die sonst unter Umständen nur in recht umständlicher Reaktionsfolge erhalten werden könnten.

R. Adams und *K. R. Brower*[3] beschreiben die Bildung von Aminobenzonitrilen durch Einwirkung von Blausäure unter dem katalytischen Einfluß von Triäthylamin auf die den Chinolacetaten weitgehend analogen Chinolimidacetate. Wir haben im Fall des 2-Methyl-o-chinolacetats ebenfalls versucht, an Stelle von Kaliumcyanid Blausäure und Triäthylamin zu verwenden. Da hier jedoch trotz wesentlich längerer Reaktionsdauer nur eine weit geringere Ausbeute an dem entsprechenden Hydroxybenzonitril erhalten werden konnte, stellt zur Darstellung dieser Stoffe diese Methode keinen Fortschritt gegenüber der Einwirkung von Kaliumcyanid dar.

[3] J. Amer. Chem. Soc. **78**, 4770 (1956).

Im Fall des durch Umlagerung von 4-Methyl-phenylhydroxylamin zugänglichen 4-Methyl-p-chinols wurde auch die Einwirkung von KCN auf ein nicht acetyliertes Chinol untersucht. Die Ergebnisse waren aber hierbei völlig identisch wie bei der Reaktion von KCN mit der entsprechenden Acetylverbindung.

Tabelle 1

Chinolacetat		Hydroxybenzonitril	Ausbeute
 (I)	Ia 2-Methyl-o-chinolacetat $R_1 = CH_3$, $R_2 = R_3 = H$	3-Hydroxy-4-methyl-benzonitril[a]	60%
	Ib 2,4,6-Trimethyl-o-chinolacetat $R_1 = R_2 = R_3 = CH_3$	3-Hydroxy-2,4,6-trimethyl-benzonitril	70%
	Ic 2-Phenyl-o-chinolacetat $R_1 = C_6H_5$, $R_2 = R_3 = H$	3-Hydroxy-4-phenyl-benzonitril	50%
 (II)	IIa 4-Methyl-p-chinolacetat $R_1 = CH_3$, $R_2 = R_3 = H$	5-Hydroxy-2-methyl-benzonitril[b]	10%
	IIb 2,4,6-Trimethyl-p-chinolacetat $R_1 = R_2 = R_3 = CH_3$	3-Hydroxy-2,4,6-trimethyl-benzonitril	30%
	IIc 4-Phenyl-p-chinolacetat $R_1 = C_6H_5$, $R_2 = R_3 = H$	5-Hydroxy-2-phenyl-benzonitril	30%

[a] Bisherige Darstellungsweise: Diazotierung und Verkochung des durch Reduktion von 3-Nitro-4-methyl-benzonitril erhältlichen 3-Amino-4-methyl-benzonitrils [*W. Borsche* und *E. Böcker*, Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 4357 (1903), *J. J. Brown* und *G. T. Newbold*, J. Chem. Soc. London **1953**, 1285].

[b] Bisherige Darstellungsweise: Diazotierung und Verkochung des 5-Amino-2-methyl-benzonitrils (*R. J. S. Beer*, *K. Clarke*, *H. G. Khorana* und *A. Robertson*, J. Chem. Soc. London **1949**, 885).

Die von uns aus den verschiedenen Chinolacetaten erhaltenen Nitrile sind in der Tabelle 1 zusammengestellt. Bei den in der Literatur bisher bereits beschriebenen Nitrilen sind hierbei auch die angegebenen Darstellungsmöglichkeiten vermerkt.

Experimenteller Teil

Einwirkung von KCN auf 2-Methyl-o-chinolacetat (Ia)

2 g Ia wurden in 30 ml absol. Methanol gelöst und mit 0,7 g trockenem KCN $2^1/_2$ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdestillieren des

Methanols im Wasserstrahlvak. wurde der orangerote, feste Rückstand mit Äther extrahiert. Der Rückstand des Ätherextrakts lieferte bei der Kugelrohrdestillation bei 0,05 Torr und 95 bis 110° Badtemp. weiße Kristalle, die aus Äther-Petroläther umkristallisiert 1 g 3-Hydroxy-4-methyl-benzonitril in Form weißer, asbestartiger, bei 99,5 bis 100,5° schmelzender Kristalle ergaben.

C_8H_7ON. Ber. C 72,16, H 5,30, N 10,52. Gef. C 72,58, H 5,52, N 10,70.

Verseifung des 3-Hydroxy-4-methyl-benzonitrils

1,3 g des Nitrils wurden in einer Mischung von 20 ml konz. Schwefelsäure und 12 ml Wasser zunächst 2 Stdn. lang auf 150°, dann 2 Stdn. auf 180° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Erkalten ausgeäthert. Der Ätherextrakt lieferte, nach Umkristallisieren aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle, weiße Kristallnadeln, die bei 204,5 bis 206,5° schmolzen. (Lit.: 206 bis 207° für die 3-Hydroxy-4-methyl-benzoesäure[4].)

$C_8H_8O_3$. Ber. C 63,15, H 5,30. Gef. C 62,92, H 5,48.

Die so erhaltene Säure wurde auf übliche Weise mit Dimethylsulfat in stark alkalischer Lösung methyliert und die 3-Methoxy-4-methyl-benzoesäure mit einem Schmp. von 156 bis 157° erhalten, die sich mit einer authentischen Probe als identisch erwies.

Einwirkung von KCN auf 2,4,6-Trimethyl-o-chinolacetat (Ib)

3 g Ib wurden in 35 ml absol. Methanol mit 0,9 g trockenem KCN 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Der gelbe, nach dem Abdestillieren des Methanols verbleibende Rückstand wurde mit Äther extrahiert. Aus dem Ätherextrakt konnten durch Abdampfen des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus Wasser 1,5 g weißer Kristalle des 3-Hydroxy-2,4,6-trimethyl-benzonitrils mit einem Schmp. von 164,5 bis 165° erhalten werden.

$C_{10}H_{11}ON$. Ber. C 74,51, H 6,88, N 8,69. Gef. C 74,81, H 6,94, N 8,90.

Einwirkung von KCN auf 2-Phenyl-o-chinolacetat (Ic)

4,6 g Ic erhitzten wir in 45 ml absol. Methanol mit 1,3 g KCN 4 Stdn. unter Rückfluß. Die Ätherextraktion des Rückstandes nach Abdestillieren des Methanols im Vak. lieferte ein braunes Öl, das bei 0,1 Torr im Kugelrohr destilliert, bei 130 bis 160° Badtemp. ein beim Anreiben rasch erstarrendes farbloses Destillat ergab, aus dem durch Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther 2,1 g Kristalle vom Schmp. 113 bis 116° erhalten wurden.

$C_{13}H_9ON$. Ber. C 79,98, H 4,65, N 7,17. Gef. C 80,26, H 4,61, N 7,15.

Verseifung des 3-Hydroxy-4-phenyl-benzonitrils

0,45 g des Nitrils wurden durch $3^1/_2$stünd. Kochen mit 10 ml 10%iger NaOH verseift. Durch Ansäuern der Lösung mit verd. Schwefelsäure bildete sich ein weißer Niederschlag, der nach mehrmaligem Umkristallisieren die 3-Hydroxy-4-phenyl-benzoesäure mit einem Schmp. von 182 bis 184° ergab.

$C_{13}H_{10}O_3$. Ber. C 72,89, H 4,71. Gef. C 73,20, H 4,67.

---

[4] *W. Borsche* und *E. Böcker*, Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 4361 (1903).

Da auf Grund des Schmp. dieser Säure auch die Möglichkeit offenstand, daß es sich um die in der Literatur[5] beschriebene 2-Hydroxy-3-phenyl-benzoesäure handeln könnte, wurde diese durch Einwirkung von CO_2 auf o-Hydroxydiphenyl unter Druck hergestellt. Sie zeigte einen Schmp. von 185 bis 188,5°, ergab aber mit der obigen Säure eine eindeutige Mischschmp.-Depression.

Einwirkung von KCN auf 4-Methyl-p-chinolacetat (IIa)

2,9 g IIa wurden in 25 ml absol. Methanol gelöst und $^1/_2$ Std. mit 0,9 g trockenem KCN unter Rückfluß erhitzt. Der nach dem Abdestillieren des Methanols verbleibende Rückstand lieferte bei der Ätherextraktion keine ätherlöslichen Anteile. Wir nahmen ihn hierauf in Wasser auf und sättigten die wäßr. Lösung mit CO_2. Aus dieser Lösung konnte durch Ätherextraktion ein Produkt gewonnen werden, das nach Kugelrohrdestillation (0,1 Torr, 90 bis 130°) und Umkristallisieren aus Äther-Petroläther 0,3 g weißer Kristalle des 5-Hydroxy-2-methyl-benzonitrils vom Schmp. 99,5 bis 101° ergab.

C_8H_7ON. Ber. C 72,16, H 5,30, N 10,52. Gef. C 72,27, H 5,46, N 10,73.

Zur Bestätigung der angenommenen Konstitution wurde das 5-Hydroxy-2-methyl-benzonitril nach *R. J. S. Beer* und Mitarb.[6] durch Diazotierung und Verkochung der entsprechenden Aminoverbindung dargestellt. Es erwies sich als mit dem von uns erhaltenen Nitril identisch.

Einwirkung von KCN auf 2,4,6-Trimethyl-p-chinolacetat (IIb)

1,95 g IIb erhitzten wir in 40 ml Methanol mit 0,65 g KCN 5 Stdn. unter Rückfluß. Der nach dem Abdestillieren des Methanols verbleibende Rückstand wurde in Wasser gelöst und die wäßr. Lösung ausgeäthert. Aus dieser äther. Lösung konnten wir 0,6 g einer gelben kristallisierten Substanz erhalten, die nach Umkristallisieren aus Wasser weiße Kristalle lieferte, die bei 162 bis 163° schmolzen und mit dem aus Ib durch Cyanideinwirkung erhaltenen 3-Hydroxy-2,4,6-trimethyl-benzonitril identisch waren.

Neben dieser Substanz konnte aus der äther. Lösung der Reaktionsprodukte in geringer Menge eine in Äther schwerer lösliche Substanz erhalten werden, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser bei 218,5 bis 220° schmolz und nach den Analysenwerten die Bruttoformel eines Dinitrils $C_{11}H_{10}ON_2$ besaß. Eine weitere Untersuchung dieser nur in sehr geringer Menge anfallenden Substanz wurde nicht durchgeführt.

$C_{11}H_{10}ON_2$. Ber. C 70,95, H 5,41, N 15,05. Gef. C 71,17, H 5,43, N 15,14.

Einwirkung von KCN auf 4-Phenyl-p-chinolacetat (IIc)

2,3 g IIc wurden in 50 ml Methanol mit 0,65 g KCN 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Methanols verblieb ein brauner Rückstand, der in Wasser gelöst wurde. Die Lösung neutralisierten wir mit CO_2 und extrahierten sie mit Äther. Der Ätherextrakt lieferte ein braunes Öl, das nach Kugelrohrdestillation (0,1 Torr, 170—180°) 0,6 g weißer Kristalle ergab, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther bei 187—188,5° schmolzen.

$C_{13}H_9ON$. Ber. C 79,98, H 4,65, N 7,17. Gef. C 79,91, H 4,70, N 7,32.

[5] D. R. P. 61125; Frdl. **3**, 828.

[6] *R. J. S. Beer, K. Clarke, H. G. Khorana* und *A. Robertson*, J. Chem. Soc. London **1949**, 885.

Verseifung des 5-Hydroxy-2-phenyl-benzonitrils

0,4 g des Nitrils wurden durch 20stünd. Kochen in 30%iger Natronlauge unter Rückfluß im N_2-Strom verseift. Durch Ansäuern mit Schwefelsäure bildete sich ein weißer Niederschlag, der in Äther aufgenommen wurde. Dieser Ätherlösung entzogen wir die Säure mit $NaHCO_3$-Lösung und fällten sie daraus durch Schwefelsäure wieder aus. Sie wurde mehrmals aus Äthanol-Wasser umkristallisiert und ergab schließlich bei 201° schmelzende Kristalle.

$C_{13}H_{10}O_3$. Ber. C 72,89, H 4,71. Gef. C 73,33, H 4,70.

Die so erhaltene 5-Hydroxy-2-phenyl-benzoesäure wurde durch $^1/_2$stünd. Erhitzen mit Zinkchlorid auf 190° in 2-Hydroxy-fluorenon übergeführt, das bei 207 bis 208° schmolz und mit einer nach *O. Diels*[7] aus 2-Amino-fluorenon dargestellten Probe sich als identisch erwies.

Die Analysen wurden von Herrn Dr. *G. Kainz* im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.

[7] Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 1759 (1901).

Untersuchungen über Phenthiazinderivate IV: Über die Synthese von 10-(Piperazinoacyl)-phenthiazinen

Von

O. Hromatka, L. H. Schlager und **F. Sauter**

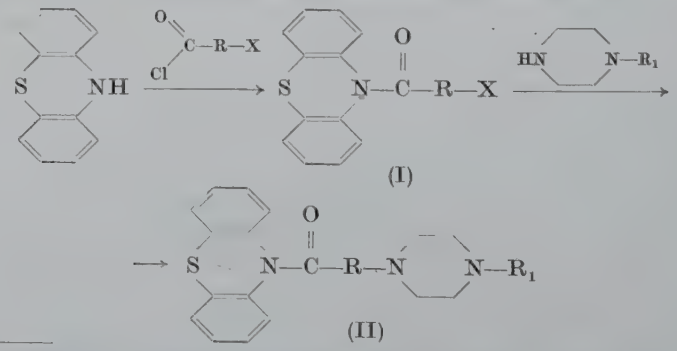
Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 14. Februar 1957)

Die Kondensation von 10-(α-Chlorpropionyl)-phenthiazin und 10-(ω-Bromcaproyl)-phenthiazin mit N-monosubstituierten Piperazinbasen gab acht 10-(Piperazinoacyl)-phenthiazine, deren Dihydrochloride der pharmakologischen Untersuchung zugeführt wurden. An einem dieser Derivate wurde versucht, die Acylgruppe mit $LiAlH_4$ zu reduzieren.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über Phenthiazine, die in Stellung 10 über Alkylen- oder Acylbrücken mit einem Stickstoff des Piperazinringes verbunden sind[1–3], wurden bereits Verbindungen beschrieben, in denen die Verknüpfung der beiden Heterocyclen durch eine Acetylgruppe erfolgt[2].

Nunmehr wurde diese Art der Verknüpfung auf höhere Acylgruppen ausgedehnt und dabei folgender Syntheseweg beschritten:



[1] *O. Hromatka, F. Sauter* und *I. Grass*, Mh. Chem. 88, 56 (1957).
[2] *O. Hromatka, L. H. Schlager* und *F. Sauter*, Mh. Chem. 88, 64 (1957).
[3] *O. Hromatka, F. Sauter* und *L. H. Schlager*, Mh. Chem. 88, 193 (1957).

Durch Variation von R, X und R_1 wurden die in der Tabelle angeführten Verbindungen hergestellt.

10-(Haloacyl)-phenthiazine (Formel I)

Nr.	R	X
I	$CH(CH_3)$	Cl
II	CH_2—CH_2—CH_2—CH_2—CH_2	Br

10-(Piperazinoacyl)-phenthiazine (Formel II)

Nr.	R	R_1
III	$CH(CH_3)$	CH_3
IV	$CH(CH_3)$	C_2H_5
V	$CH(CH_3)$	C_3H_7
VI	$CH(CH_3)$	C_4H_9
VII	$CH(CH_3)$	iso-C_4H_9
VIII	$CH(CH_3)$	C_6H_5
IX	$CH(CH_3)$	CH_2—C_6H_5
X	CH_2—CH_2—CH_2—CH_2—CH_2	C_4H_9

Die Synthese gliedert sich also in die Darstellung der beiden halogenierten Säurechloride, deren Umsetzung mit Phenthiazin zu den entsprechenden 10-(Haloacyl)-phenthiazinen und die Reaktion derselben mit N-monosubstituierten Piperazinbasen.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel II (mit R = —CH_2—CH_2—, R_1 = —CH_3) wurde bereits in einem Patent von *Cusic*[4] beschrieben.

[4] *J. W. Cusic*, US. Pat. 2694705 (6. Nov. 1954); Chem. Abstr. **1955**. 15980.

α-Chlorpropionylchlorid wurde anfangs aus Milchsäure und Thionylchlorid nach der Vorschrift von *Frankland* und *Garner*[5] dargestellt. Nach dieser Methode konnten aber der Literatur entsprechend lediglich Ausbeuten von 9 bis 10% erhalten werden. Bei Durchführung der Chlorierung unter Zusatz von Pyridin wurde die Ausbeute auf 47 bis 48% d. Th. erhöht.

ω-Bromcaproylchlorid wurde aus ω-Bromcapronsäure erhalten, die selbst nach *Heine* und *Jones*[6] aus Cyclohexanon hergestellt worden war. Das Säurechlorid wurde aber nicht isoliert, sondern nach der allgemeinen Methode von *Human* und *Mills*[7] zum ω-Bromcaproylphenthiazin umgesetzt.

Die Darstellung der 10-(Haloacyl)-phenthiazine erfolgte nach analogen Literaturangaben von *Dahlbom* und *Ekstrand*[8, 9] durch Umsetzung von Phenthiazin mit dem entsprechenden halogenierten Säurechlorid in einem siedenden aromatischen Lösungsmittel. Bekannt waren nach den schwedischen Autoren nur die α-Brom-, β-Brom- und die β-Chlorverbindung; letztere wird auch in einem Patent von *Cusic*[10] erwähnt. Die in vorliegender Arbeit hergestellte α-Chlorverbindung (I) wurde noch nicht beschrieben.

10-(ω-Bromcaproyl)-phenthiazin (II) wird hier erstmals dargestellt, während das entsprechende Chlorderivat in einem Patent von *Cusic*[4] bereits erwähnt ist.

Zur Darstellung der 10-(Piperazinoacyl)-phenthiazine folgten wir der bei der Herstellung der entsprechenden Acetylderivate[2] gegebenen Vorschrift.

Von den Endprodukten der Formel II wurden sowohl die freien Basen als auch deren Dihydrochloride hergestellt. Von Verbindung III wurde außerdem das Dipikrat gebildet.

Versuch zur Reduktion von 10-(α-Methylpiperazinopropionyl)-phenthiazin (III) mit $LiAlH_4$

An Verbindung III dieser Reihe wurde der Versuch unternommen, die Acylbrücke zwischen den beiden Heterocyclen mit $LiAlH_4$ zu einer Alkylenbrücke zu reduzieren, um auf einem neuen Weg zu bereits früher[1, 3] beschriebenen Verbindungen zu gelangen.

[5] *P. F. Frankland* und *F. H. Garner*, J. Chem. Soc. London **105**, 1110 (1914).

[6] *H. W. Heine* und *H. Jones*, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 1361 (1951).

[7] *J. P. E. Human* und *J. A. Mills*, Nature **158**, 877 (1946).

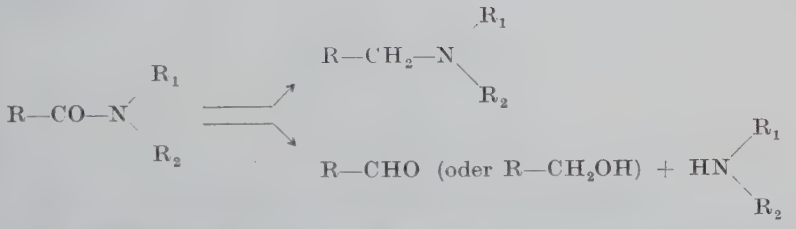
[8] *T. Ekstrand*, Acta Chem. Scand. **3**, 302 (1949); Schwed. Pat. 127566 (14. März 1950); Chem. Abstr. **1951**, 188.

[9] *R. Dahlbom* und *T. Ekstrand*, Acta Chem. Scand. **6**, 1285 (1952).

[10] *J. W. Cusic*, US. Pat. 2591679 (8. April 1952); Chem. Abstr. **1953**, 4378.

Die Reduktion von Amiden zu Aminen mittels $LiAlH_4$ wurde etwa gleichzeitig von *Nystrom* und *Brown*[11] sowie von *Uffer* und *Schlittler*[12] an Substanzen der verschiedensten Verbindungsklassen vorgenommen. *Nystrom* und *Brown* verwendeten nur 5 bis 15% Überschuß an $LiAlH_4$, *Uffer* und *Schlittler* dagegen schon 100 bis 500%.

Die Reduktion mit $LiAlH_4$ von disubstituierten Amiden führt je nach Art der Reste R_1 und R_2 sowie nach Wahl der Reaktionsbedingungen entweder zu den entsprechenden tertiären Aminen, oder sie verläuft unter gleichzeitiger C—N-Spaltung und Bildung von Aldehyden oder Alkoholen:



Die Anwendung von $LiAlH_4$ im Überschuß bei Siedetemperatur des Lösungsmittels (Äther, Tetrahydrofuran) begünstigt die Bildung von Amin.

Nun sind aber aus der Literatur mehrere Fälle bekannt, bei denen trotz Einhaltung von Reaktionsbedingungen, die auf die Bildung des Amins abgestimmt waren, eine C—N-Spaltung eintrat. So fanden z. B. *Micovic* und *Mihailovic*[13], daß aus N-acylierten Pyrrolen, Indolen und Carbazolen mit $LiAlH_4$ nicht die entsprechenden Amine, sondern lediglich Aldehyde oder Alkohole erhalten werden konnten.

Auch *Dahlbom* und *Ekstrand*[14] mußten feststellen, daß ihre Aminoacyl-Phenthiazin-Derivate, die den in vorliegender Arbeit hergestellten Verbindungen strukturell ähnlich sind, bei dem Versuch einer $LiAlH_4$-Reduktion Phenthiazin abspalteten.

Der große Einfluß der Reste R_1 und R_2 auf den Verlauf der Reduktion geht auch aus einer Arbeit von *Weygand*[15] hervor.

Die Autoren untersuchten die Möglichkeit, durch $LiAlH_4$-Reduktion aus disubstituierten Amiden Aldehyde zu gewinnen und fanden, daß die Ausbeuten an Aldehyd von der Wahl des als Amidkomponente verwendeten sekundären Amins sehr stark abhängen. Die Ausbeute an Aldehyd war bei Reduktion von N-Methyl-aniliden am höchsten.

[11] *R. F. Nystrom* und *W. G. Brown*, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 3738 (1948).
[12] *A. Uffer* und *E. Schlittler*, Helv. Chim. Acta **31**, 1397 (1948).
[13] *V. M. Micovic* und *M. L. Mihailovic*, J. Org. Chem. **18**, 1190 (1953).
[14] *R. Dahlbom* und *T. Ekstrand*, Acta Chem. Scand. **5**, 102 (1951).
[15] *F. Weygand, G. Eberhardt, H. Linden, F. Schäfer* und *I. Eigen*, Angew. Chem. **65**, 525 (1953).

Nach den Ergebnissen der genannten Arbeiten war es von vornherein fraglich, ob die Reduktion eines 10-(Piperazinoacyl)-phenthiazins mit $LiAlH_4$ zur Bildung des entsprechenden 10-(Piperazinoalkyl)-Derivats führen würde. Tatsächlich waren trotz Einhaltung der für die Aminbildung optimalen Bedingungen (1,2 Mol $LiAlH_4$, 7 Stdn. bei Siedehitze) aus dem Reaktionsgemisch keine wasserunlöslichen basischen Anteile zu isolieren. Die Aufarbeitung ergab lediglich, daß sich etwa 20% Phenthiazin abgespalten hatten, während die überwiegende Hauptmenge einen in Benzol oder verdünnter Säure unlöslichen Rückstand darstellte. Es erfolgte also offenbar eine C—N-Spaltung an der Säureamidbindung, worauf weitere undurchsichtige Kondensationsreaktionen gefolgt sein dürften.

Experimenteller Teil

α-Chlorpropionylchlorid

Unter Rühren und Außenkühlung wurden im Verlauf von 2 Stdn. 200 g Thionylchlorid (über Bienenwachs gereinigt) zu einer Mischung von 76 g wasserfreier Milchsäure und 3 ml trockenem Pyridin getropft. Das Gemisch wurde 4 Stdn. bei 85° gerührt. Die anschließende fraktionierte Destillation gab als Hauptfraktion bei 110 bis 112° zunächst 33,7 g α-Chlorpropionylchlorid. Weitere 17,5 g dieses Produktes wurden durch Fraktionieren von Vor- und Nachlauf durch eine *Vigreux*-Kolonne erhalten: bei 48 bis 50° und 89 Torr. Gesamtausbeute 51,2 g (47,8% d. Th.).

10-(α-Chlorpropionyl)-phenthiazin (I)

Zu einer kochenden Lösung von 4,0 g Phenthiazin in 50 ml Benzol wurden in 10 Min. 4,5 g α-Chlorpropionylchlorid getropft. Nach 2 Stdn. Kochen unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß wurde Benzol und überschüssiges Säurechlorid im Vak. am Wasserbad abdestilliert. Der zurückbleibende braune Sirup kristallisierte beim Anreiben mit Petroläther. Nach Umkristallisieren aus Alkohol farblose Nadeln. Schmp. 121°. Ausbeute 5,3 g (91,2% d. Th.).

Zur Analyse wurde bei 58° und 12 Torr getrocknet.

$C_{15}H_{12}ONSCl$. Ber. C 62,17, H 4,17, Cl 12,24.
Gef. C 62,29, 62,24, H 4,15, 4,04, Cl 12,26, 12,27.

10-(ω-Bromcaproyl)-phenthiazin (II)

Eine absol. äther. Lösung von ω-Bromcaproylchlorid (hergestellt aus 9,75 g = 0,05 Mol ω-Bromcapronsäure) wurde zu einer Suspension von 6,58 g (0,033 Mol) Phenthiazin in 50 ml Toluol gefügt. Nach dem Abdampfen des Äthers wurde die Lösung 5 Stdn. am Wasserbad unter Feuchtigkeitsausschluß erhitzt, filtriert, 4mal mit je 30 ml 5%iger Sodalösung und 2mal mit Wasser ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vak. eingedampft. Der Rückstand — ein gelbgrünes, zähes Öl — kristallisierte beim Anreiben mit Petroläther. Das Produkt wurde mit Petroläther gewaschen und aus Äther-Petroläther, Alkohol-Wasser oder Methanol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 93 bis 95°. Ausbeute 11,3 g (91% d. Th.).

Ein Teil wurde bei 182 bis 194° und 0,0005 bis 0,002 Torr destilliert. Das Destillat war anfangs ein farbloses, später infolge teilweiser Zersetzung

ein gelbes bis rotes Öl. Das Destillat wurde 3mal aus Methanol umkristallisiert und zur Analyse bei 58° und 12 Torr getrocknet.

$C_{18}H_{18}ONSBr$. Ber. C 57,45, H 4,82, Br 21,24.
Gef. C 57,73, 57,82, H 4,86, 4,88, Br 21,07, 21,00.

10-(α-Methylpiperazino-propionyl)-phenthiazin (III)

Base: 4,9 g 10-(α-Chlorpropionyl)-phenthiazin, 4,75 g Methylpiperazin, 50 ml absol. Toluol, 6 Stdn. bei Siedehitze. Rohbase: Gelbes Öl. Hochvakuumdest. bei 220 bis 230° (Luftbadtemp.) und 0,03 Torr. Zähes, hellgelbes Öl, beim Erkalten glasig erstarrt. Ausbeute 4,85 g (81,1% d. Th.). Schmp. 50 bis 51°.

$C_{20}H_{23}ON_3S$. Ber. C 67,95, H 6,56, N 11,89.
Gef. C 67,89, 68,01, H 6,55, 6,43, N 11,87, 11,97.

Hydrochlorid: 2mal aus absol. Alkohol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Zersp. 166 bis 168°.

Pikrat: Sehr schwer löslich. Gereinigt durch mehrmaliges Auskochen mit absol. Alkohol. Getrocknet bei 100° und 12 Torr. Gelbes Pulver, Zersp. 244 bis 247°.

$C_{20}H_{23}ON_3S \cdot 2\,C_6H_3O_7N_3$. Ber. C 47,35, H 3,60, N 15,53.
Gef. C 47,34, 47,37, H 3,56, 3,76, N 15,40, 15,37.

10-(α-Äthylpiperazino-propionyl)-phenthiazin (IV)

Base: 4,2 g 10-(α-Chlorpropionyl)-phenthiazin, 4,1 g Äthylpiperazin, 50 ml absol. Toluol, 6 Stdn. bei Siedehitze. Rohbase: Weiße Kristalle. Ausbeute 4,5 g (84,5% d. Th.). Hochvakuumdest. bei 165 bis 175° (Luftbadtemp.) und 0,001 Torr gab 3,7 g (69,5% d. Th.) Reinbase, die zu weißem Festkörper erstarrte.

$C_{21}H_{25}ON_3S$. Ber. C 68,63, H 6,86, N 11,44.
Gef. C 68,49, 68,80, H 6,84, 6,87, N 11,31, 11,36.

Hydrochlorid: Unter Verwendung von Aktivkohle aus Alkohol umkristallisiert. Weiße, hygroskopische Kristalle. Zur Analyse bei 12 Torr über $CaCl_2$ getrocknet, Zersp. 187 bis 190°.

$C_{21}H_{25}ON_3S \cdot 2\,HCl \cdot 2\,H_2O$.
Ber. C 52,93, H 6,56, Cl 14,88, O 10,07.
Gef. C 53,31, 53,41, H 6,45, 6,58, Cl 14,83, 14,85, O 10,01, 10,02.

10-(α-Propylpiperazino-propionyl)-phenthiazin (V)

Base: 4,0 g 10-(α-Chlorpropionyl-)-phenthiazin, 2,0 g n-Propylpiperazin, 50 ml absol. Toluol, 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Rohbase: Gelbliches Pulver. Ausbeute 3,0 g (57,0% d. Th.). Hochvakuumdest. bei 190 bis 210° (Luftbadtemp.) und 0,005 Torr. Gelbliches, viskoses Öl, das beim Erkalten glasig erstarrte.

$C_{22}H_{27}ON_3S$. Ber. C 69,25, H 7,13, N 11,02.
Gef. C 68,89, 69,01, H 7,12, 7,31, N 10,87, 10,90.

Hydrochlorid: Unter Verwendung von Aktivkohle aus Alkohol umkristallisiert. Weiße Kristalle. Getrocknet über $CaCl_2$ bei 12 Torr, Zersp. 203 bis 205°.

$C_{22}H_{27}ON_3S \cdot 2\,HCl$. Ber. C 58,14, H 6,43, Cl 15,60,
Gef. C 58,54, 58,66, H 6,57, 6,60, Cl 15,52, 15,52.

10-(α-Butylpiperazino-propionyl)-phenthiazin (VI)

Base: 5,8 g 10-(α-Chlorpropionyl)-phenthiazin, 3,42 g n-Butylpiperazin, 50 ml absol. Toluol, 8 Stdn. bei Siedehitze. Rohbase: Zähes, gelbes Öl. Ausbeute 4,4 g (55,6% d. Th.). Hochvakuumdest. bei 195 bis 205° (Luftbadtemp.) und 0,001 Torr. Hellgelbes, zähes Öl.

Hydrochlorid: 3mal aus Alkohol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Zersp. 199 bis 201°. Zur Analyse bei 78° und 12 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{23}H_{29}ON_3S \cdot 2\,HCl$. Ber. C 58,96, H 6,67, N 8,97.
Gef. C 59,07, 59,00, H 6,54, 6,67, N 8,89, 8,99.

10-(α-Isobutylpiperazino-propionyl)-phenthiazin (VII)

Base: 5,8 g 10-(α-Chlorpropionyl)-phenthiazin, 2,85 g Isobutylpiperazin, 1,68 g $NaHCO_3$, 50 ml absol. Äthanol, 10 Stdn. bei Siedehitze. Rohbase: Hellbraune Kristalle. Ausbeute 4,55 g (57,5% d. Th.). 2mal aus absol. Alkohol, 1mal aus Petroläther umkristallisiert; farblose Kristalle, Schmp. 133 bis 135°. Zur Analyse bei 78° und 12 Torr getrocknet.

$C_{23}H_{29}ON_3S$. Ber. C 69,83, H 7,39, N 10,62.
Gef. C 69,68, 69,66, H 7,28, 7,37, N 10,52, 10,37.

Hydrochlorid: 3mal aus Alkohol umkristallisiert. Farbloses Kristallpulver, Zersp. 198 bis 200°. Zur Analyse bei 58° und 12 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{23}H_{29}ON_3S \cdot 2\,HCl$. Ber. C 58,96, H 6,67, N 8,97.
Gef. C 58,77, 58,72, H 6,63, 6,70, N 8,65, 8,71.

10-(α-Phenylpiperazino-propionyl)-phenthiazin (VIII)

Base: 4,0 g 10-(α-Chlorpropionyl)-phenthiazin, 3,0 g Phenylpiperazin, 50 ml Xylol, $8^3/_4$ Stdn. bei Siedehitze. Ausbeute an Rohbase: 3,2 g (55,8% d. Th.). Hochvakuumdest. bei 210 bis 230° (Luftbadtemp.) und 0,001 Torr. Das Destillat kristallisierte im Kugelrohr. Schmp. 73 bis 75°, 2,4 g (41,8% d. Th.).

$C_{25}H_{25}ON_3S$. Ber. C 72,25, H 6,06, N 10,11.
Gef. C 72,04, 72,15, H 6,15, 6,23, N 10,07, 10,20.

10-(α-Benzylpiperazino-propionyl)-phenthiazin (IX)

Base: 5,8 g 10-(α-Chlorpropionyl)-phenthiazin, 4,4 g Benzylpiperazin, 50 ml Toluol, 12 Stdn. bei Siedehitze. Hochvakuumdest. bei 180 bis 190° (Luftbadtemp.) und 0,001 Torr. Gelbliches, viskoses Öl. Aus absol. Äthanol große, gelbliche Prismen. Getrocknet über KOH bei 12 Torr. Schmp. 123 bis 124°. 4,1 g (47,8% d. Th.).

$C_{26}H_{27}ON_3S$. Ber. C 72,69, H 6,34, N 9,79.
Gef. C 72,89, 73,03, H 6,26, 6,33, N 9,72, 9,83.

Hydrochlorid: Unter Verwendung von Aktivkohle aus Alkohol umkristallisiert und mit absol. Äther gewaschen. Das über $CaCl_2$ bei 12 Torr getrocknete weiße Kristallpulver vom Zersp. 210 bis 212° erwies sich bei der Mikroanalyse als unstöchiometrisches Hydrat. Durch mehrstünd. Trocknen bei 100° und 12 Torr über P_2O_5 entstand ein wasserfreies Dihydrochlorid mit praktisch unverändertem Zersp.

$C_{26}H_{27}ON_3S \cdot 2\,HCl$. Ber. C 62,15, H 5,81, Cl 14,11.
Gef. C 61,92, 62,14, H 5,92, 6,06, Cl 14,03, 14,18.

10-(ω-Isobutylpiperazino-caproyl)-phenthiazin (X)

Base: 6,8 g 10-(ω-Bromcaproyl)-phenthiazin, 5,14 g Isobutylpiperazin, 50 ml Toluol, 20 Stdn. bei Siedehitze. Rohbase: Gelbbraunes Öl. Ausbeute 7,15 g (90,5% d. Th.). Hochvakuumdest.: Vorlauf (etwa 3%) als Sublimation bei 165 bis 175° (Luftbadtemp.) und 0,0005 Torr. Hauptfraktion als gelbliches Öl bei 190 bis 200° (Luftbadtemp.) und 0,0005 Torr. Die destillierte Base kristallisierte beim Anreiben mit Petroläther. Schmp. 71 bis 73°. Zur Analyse bei 35° und 12 Torr über KOH getrocknet.

$C_{26}H_{35}ON_3S$. Ber. C 71,35, H 8,06, N 9,60.
Gef. C 71,60, 71,71, H 8,32, 8,43, N 9,64, 9,75.

Hydrochlorid: Aus Alkohol-Äther 3mal umkristallisiert. Farbloses Pulver, Zersp. 223 bis 224°. Zur Analyse bei 78° und 12 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{26}H_{35}ON_3S \cdot 2\,HCl$. Ber. C 61,16, H 7,30, N 8,23.
Gef. C 60,98, 60,91, H 7,42, 7,30, N 8,10, 8,24.

Versuch zur Reduktion von 10-(ω-Methylpiperazino-propionyl)-phenthiazin (III) mit $LiAlH_4$

Zur Suspension von 0,15 g $LiAlH_4$ in 50 ml absol. Äther wurde im Verlauf von 30 Min. unter Rühren eine Lösung von 1,17 g 10-(ω-Methylpiperazino-propionyl)-phenthiazin in 150 ml absol. Äther getropft. Anschließend wurde am Wasserbad 7 Stdn. zum Sieden erhitzt, dann auf 0° abgekühlt und 2 ml Eiswasser unter Rühren zugetropft. Die vom ausgefallenen $Al(OH)_3$ abfiltrierte Ätherlösung hinterließ nach dem Eindampfen 1,06 g eines zähen, gelben Rückstandes. Bei der Behandlung mit absol. alkohol. HCl blieb dieser ungelöst. Auch bei der nachfolgenden Behandlung mit 0,1 n HCl und Benzol blieb die Hauptmenge ungelöst. Aus der salzsauren Lösung mit Kalilauge keine Basenfällung. Beim Eindampfen der Benzollösung wurden 0,4 g eines blaugrünen Pulvers erhalten, von dem etwa die Hälfte im Hochvak. bei 120 bis 128° (Luftbadtemp.) und 0,02 Torr sublimierte und nach 2maligem Umkristallisieren aus Benzol durch Schmp. und Mischschmp. von 180° als Phenthiazin identifiziert wurde.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn Dr. *W. Padowetz* im Mikroanalytischen Laboratorium des I. Chemischen Universitätsinstitutes ausgeführt.

Der Chem. Fabrik *Promonta* Ges. m. b. H., Hamburg, danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Untersuchungen über Phenthiazinderivate V: Phenthiazinderivate mit unsubstituiertem oder säureamidartig substituiertem Piperazin

Von

O. Hromatka und **F. Sauter**

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

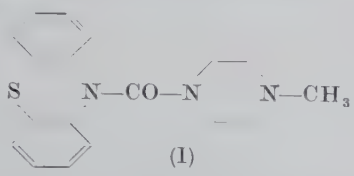
(Eingegangen am 22. Februar 1957)

Im Rahmen unserer Untersuchungen auf dem Gebiete der Phenthiazine werden Verbindungen beschrieben, in denen ein N-Atom des Piperazinringes über eine Alkylen- oder Acylbrücke mit dem N-Atom des Phenthiazins verbunden ist, während das zweite N-Atom des Piperazins entweder H oder säureamidartige Substituenten, wie $COOC_2H_5$ oder $CO \cdot N(C_2H_5)_2$ trägt. Ferner wurden symmetrisch mit Phenthiazinderivaten disubstituierte Piperazine gewonnen.

Die in unseren früheren Arbeiten[1–5] beschriebenen, durch einen Piperazinring substituierten Phenthiazine hatten als Brücke zwischen den beiden Heteroringen entweder eine gerade oder verzweigte Alkylenkette, oder es waren Acylderivate des Phenthiazins. In jedem Falle trug das zweite N-Atom des Piperazinringes als Substituenten die Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe. Wir haben nun in der vorliegenden Arbeit etwas weitere Variationen durchgeführt und ebenfalls mit dem Ziele einer Prüfung des pharmakologischen Verhaltens Vertreter der folgenden Substanzgruppen hergestellt:

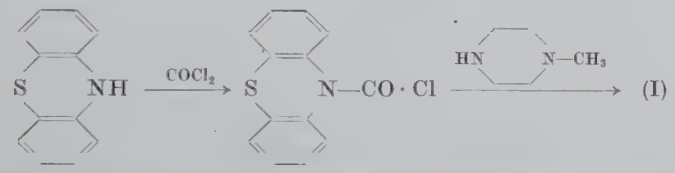
[1] *O. Hromatka, I. Grass* und *F. Sauter*, Mh. Chem. **87**, 701 (1956).
[2] *O. Hromatka, F. Sauter* und *I. Grass*, Mh. Chem. **88**, 56 (1957).
[3] *O. Hromatka, L. H. Schlager* und *F. Sauter*, Mh. Chem. **88**, 64 (1957).
[4] *O. Hromatka, F. Sauter* und *L. H. Schlager*, Mh. Chem. **88**, 193 (1957).
[5] *O. Hromatka, L. H. Schlager* und *F. Sauter*, Mh. Chem. **88**, 234 (1957).

1. 10-(Methylpiperazino-carbonyl)-phenthiazin (I)



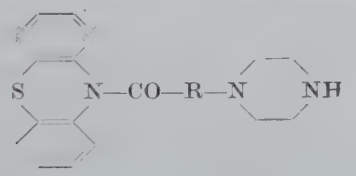
(I)

wurde bereits als eine der ersten in der Literatur zitierten, piperazinsubstituierten Phenthiazinderivate von *Morren*[6] bzw. *Morren* und Mitarb.[7] dargestellt, indem N-Methylpiperazin durch Phosgen in N-Methylpiperazin-N′-carbonsäurechlorid verwandelt und dieses dann mit Phenthiazin in $CHCl_3$-Lösung umgesetzt wurde. Dabei wurde direkt das Hydrochlorid erhalten. Der von uns verwendete Weg entspricht dagegen der Reaktionsfolge:



Die erste Stufe, die Bildung des Phenthiazin-10-carbonsäurechlorids, erfolgte nach den Angaben von *Fraenkel*[8]. Es wurde auch die in der Literatur nicht beschriebene Base isoliert.

2. 10-(Piperazino-acyl)-phenthiazine der allgemeinen Formel



Dabei bedeutet R in Verbindung II $—CH_2—$, in Verbindung III $—CH(CH_3)—$.

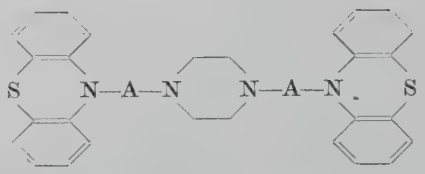
Die Darstellung dieser Substanzen weicht insofern von der der normalen 10-(Piperazino-acyl)-phenthiazinderivate[3, 5] ab, als zur Vermeidung der Disubstitution die Phenthiazinkomponenten tropfenweise zu einem großen Überschuß von wasserfreiem Piperazin zugesetzt wurden.

[6] *H. G. Morren*, Brit. P. 666457 (13. Februar 1952); Chem. Abstr. **47**, 5458 (1953); US. P. 2643254 (23. Juni 1953); Chem. Abstr. **48**, 5230 (1954); DBP. 833962 (13. März 1952); Chem. Zbl. **1952**, 5786.

[7] *H. G. Morren, S. Trolin, R. Denayer* und *E. Grievsky*, Bull. soc. chim. Belg. **59**, 228 (1950).

[8] *N. Fraenkel*, Ber. dtsch. chem. Ges. **18**, 1846 (1885).

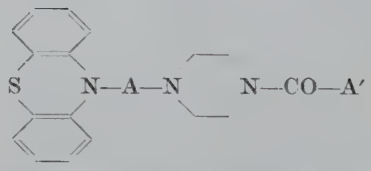
3. Symmetrisch mit Phenthiazinderivaten disubstituierte Piperazine der allgemeinen Formel



wobei —A— in Verbindung IV den Acetylrest, in Verbindung V den Rest $-CH_2-CH(CH_3)-$ bedeutet.

Verbindungen dieses Typs entstanden bei Reaktionen analog den unter 2 genannten, wenn die 10-(Haloalkyl)- oder 10-(Haloacyl)-phenthiazine nicht mit einem Überschuß an wasserfreiem Piperazin umgesetzt wurden bzw. von Anfang an im Reaktionsgemisch in höherer Konzentration anwesend waren. Aber auch im letzteren Falle entstanden sie immer als Nebenprodukte bei der Darstellung der unsubstituierten Piperazinderivate. Sie lassen sich wegen ihrer geringeren Löslichkeit in den normalen Lösungsmitteln leicht isolieren; Schwierigkeiten treten dagegen aus den gleichen Gründen bei der Reinigung der Substanzen auf.

4. Säureamidartig substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel



Dabei ist die Bedeutung von A und A′ in den Verbindungen VI bis X aus der nachstehenden Tabelle 1 ersichtlich.

Tabelle 1

Nr.	A	A′
VI	$CH_2CH_2CH_2$	OC_2H_5
VII	$CH_2CH_2CH_2$	$N(C_2H_5)_2$
VIII	$CO—CH_2$	$N(C_2H_5)_2$
IX	$CO—CH_2$	OC_2H_5
X	$CO—CH(CH_3)$	OC_2H_5

Darstellung und Isolierung der Verbindungen erfolgte wie bei den entsprechenden gewöhnlichen 10-(Piperazinoalkyl)- und 10-(Piperazinoacyl)-phenthiazinen.

Beim Versuch, die Verbindung IX durch Hydrolyse mit Salzsäure in Verbindung II zu überführen, trat überwiegend Abspaltung von freiem Phenthiazin ein. Doch müßte dieser Weg bei den entsprechenden Verbindungen mit Alkylenbrücken gangbar sein.

Als Ausgangsmaterialien für alle in dieser Arbeit hergestellten Phenthiazinderivate wurden folgende Verbindungen verwendet:

1. Als Phenthiazinkomponenten: 10-Phenthiazin-carbonsäurechlorid nach *Fraenkel*[8], 10-(Chloracetyl)-phenthiazin nach *Ekstrand*[9, 10], 10-(α-Chlorpropionyl)-phenthiazin, welches von uns schon früher[5] beschrieben wurde, 10-(β-Brompropyl)-phenthiazin nach *Dahlbom*[11] und 10-(γ-Brompropyl)-phenthiazin nach [4].

2. Als Piperazinkomponenten: Wasserfreies Piperazin analog *Hofmann*[12], N-Methylpiperazin nach *Morren*[13], N-Carbäthoxypiperazin nach *Moore, Boyle* und *Thorn*[14] und N-Diäthylamido-carbonylpiperazin nach *Cushner* und *Brancone*[15].

Die Hydrochloride der Verbindungen wurden zur pharmakologischen Untersuchung verwendet.

Experimenteller Teil

Alle angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die entsprechenden Phenthiazinkomponenten als Ausgangsmaterial. Wenn nicht anders angegeben, wurden die Schmelzpunkte auf einem elektrischen Schmelzpunktsapparat nach *Kubiczek* und *Schrecker*[16] im Kapillarrohr ermittelt.

10-(Methylpiperazino-carbonyl)-phenthiazin (I)

Base: 5,0 g Phenthiazin-10-carbonsäurechlorid und 2,3 g N-Methylpiperazin in 50 ml Toluol 30 Min. unter Ausschluß von Feuchtigkeit am Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten mit zirka 50 ml Äther verdünnt, abgegossen, Bodenkörper in Wasser gelöst. Toluol-Äther-Phase erschöpfend mit 1 n Essigsäure und anschließend mit 0,2 n HCl ausgeschüttelt. Saure Extrakte mit Lösung des Bodenkörpers vereinigt. Base durch 20%ige Kalilauge freigesetzt und in Äther aufgenommen. Trocknen über K_2CO_3. Beim Eindampfen Rohbase als farbloses Öl, das beim Erkalten rasch nadel-

[9] *T. Ekstrand*, Acta Chem. Scand. **3**, 302 (1949).
[10] *T. Ekstrand*, Schwed. P. 127566 (14. März 1950); Chem. Abstr. **45**, 188 (1951).
[11] *R. Dahlbom*, Acta Chem. Scand. **3**, 247 (1949).
[12] *A. W. Hofmann*, Ber. dtsch. chem. Ges. **23**, 3300 (1890).
[13] *H. Morren*, DBP. 867245 (16. Februar 1953).
[14] *T. S. Moore, M. Boyle* und *V. M. Thorn*, J. Chem. Soc. London **1929**, 39.
[15] *S. Cushner* und *L. Brancone*, US. P. 2467895 (19. April 1949).
[16] *G. Kubiczek* und *A. Schrecker*, Chem. Fabrik **12**, 54 (1939).

förmig durchkristallisiert. Ausbeute 5,7 g (91,7% d. Th.). Schmp. 96 bis 98° (*Kofler* korr.).

$C_{18}H_{19}ON_3S$. Ber. C 66,44, H 5,89.
Gef. C 66,34, 66,57, H 6,08, 6,26.

Hydrochlorid: Base in absol. Äthanol gelöst, mit absol. äthanol. HCl Kristallabscheidung im Eisschrank, vervollständigt durch Zusatz von absol. Äther. Rohprodukt aus 96%igem Äthanol umkristallisiert: farblose Nadeln, Zersp. 231° (*Kofler* korr.). Zur Analyse über P_2O_5 bei 11 Torr und 78° getrocknet.

$C_{18}H_{19}ON_3S \cdot HCl$. Ber. C 59,74, H 5,57, Cl 9,80.
Gef. C 59,86, 60,00, H 5,65, 5,73, Cl 10,01, 10,11.

10-(α-Piperazino-propionyl)-phenthiazin (II)

Base: Lösung von 5,5 g 10-(α-Chlorpropionyl)-phenthiazin in 50 ml Toluol im Verlauf von 2 Stdn. zu einer unter Rückfluß kochenden Lösung von 6,0 g wasserfreiem Piperazin in 30 ml absol. Toluol getropft, anschließend 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung und Isolierung der Base wie bei I.

Rohbase kristallisiert nach 2tägig. Stehen im Eisschrank, Schmp. 103 bis 106° (*Kofler* korr.). Ausbeute 5,3 g (82,3% d. Th.). Reinbase destill. bei 150 bis 160° (Luftbadtemp.) und 10^{-2} bis 10^{-3} Torr.

$C_{19}H_{21}ON_3S$. Ber. C 67,23, H 6,24, N 12,38.
Gef. C 66,93, 66,96, H 6,24, 6,35, N 12,18, 12,25.

Dihydrochlorid: Darstellung wie bei I, 2mal aus 96%igem Äthanol umkristallisiert. Weiße Kristalle, nach Trocknen über $CaCl_2$ bei 11 Torr Zersp. 171 bis 174° (*Kofler* korr.), nach Trocknen über P_2O_5 bei 11 Torr und 78° Zersp. 173,5 bis 175,5° (*Kofler* korr.).

10-(Piperazino-acetyl)-phenthiazin (III) und Piperazin-N,N'-diessigsäure-di-phenthiazid (IV)

1. Versuch

Base IV: 5,5 g 10-(Chloracetyl)-phenthiazin und 2,5 g wasserfreies Piperazin in 50 ml Toluol unter Feuchtigkeitsausschluß 8 Stdn. zum Sieden erhitzt. Dabei Abscheidung eines weißen Festkörpers, dieser nach dem Erkalten abgesaugt und mit Äther, 2 n HCl und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über $CaCl_2$ bei 11 Torr Schmp. 245 bis 246°. Ausbeute 4,7 g (83,7% d. Th.). Das Rohprodukt war in den gebräuchlichen Lösungsmitteln schwer löslich. Eine geringfügige Menge konnte aus $CHCl_3$ in Form kleiner Kriställchen erhalten werden; Schmp. 261 bis 262° (*Kofler* korr.).

$C_{32}H_{28}O_2N_4S_2$. Ber. C 68,06, H 5,00, N 9,92.
Gef. C 67,31, 67,35, H 4,97, 5,05, N 9,68, 9,74.

Base III: Filtrat und Waschlösungen der Base IV wurden mit den salzsauren Extrakten der organischen Phase vereinigt, Verunreinigungen durch Filtration und Ausäthern entfernt. Base durch 20%ige KOH-Lösung freigesetzt und in Äther aufgenommen. Beim Einengen des Äthers kristallisierte die Rohbase. Ausbeute 0,5 g (7,7% d. Th.). Nach Trocknen über KOH bei 11 Torr Schmp. 145 bis 146° (*Kofler* korr.). Reinbase kristallisiert aus Aceton

in farblosen Kristallen; nach Trocknen über $CaCl_2$ bei 11 Torr Schmp. 146 bis 147° (*Kofler* korr.).

$C_{18}H_{19}ON_3S$. Ber. C 66,43, H 5,86, N 12,91. Gef. C 66,15, H 5,82.

Ein Anteil der Base wurde bei 160 bis 170° (Luftbadtemp.) und $5 \cdot 10^{-2}$ Torr destilliert. Das Destillat erstarrte zu weißen Kristallen, Schmp. 145 bis 146° (*Kofler* korr.).

Gef. C 66,11, 66,22, H 5,84, 5,91, N 12,59, 12,60.

Dihydrochlorid III: Darstellung aus der Base wie bei I, 3mal unter Verwendung von Aktivkohle aus 96%igem Äthanol umkristallisiert: farblose Kristalle, nach Trocknen über P_2O_5 bei 11 Torr und 78° Zersp. 211 bis 215° (*Kofler* korr.).

$C_{18}H_{19}ON_3S \cdot 2\,HCl$. Ber. C 54,27, H 5,31, Cl 17,80.
Gef. C 54,00, H 5,03, Cl 17,64, 17,72.

2. Versuch

Base: Lösung von 6,0 g 10-(Chloracetyl)-phenthiazin in 100 ml Xylol im Verlauf von 3¼ Stdn. zu einer unter Rückfluß kochenden Lösung von 9,0 g wasserfr. Piperazin in 80 ml Xylol getropft, anschließend 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Bei der normalen Aufarbeitung wie bei I wurde eine geringfügige Menge von Base IV als schwer lösliche Substanz isoliert; nach Trocknung über KOH bei 11 Torr Schmp. 260° (*Kofler* korr.). Ausbeute 0,1 g (1,7% d. Th.). Beim Einengen der äther. Lösung Base III als weißes Rohprodukt. Ausbeute 5,6 g (86,3% d. Th.). Aus Aceton umkristallisiert Schmp. 145 bis 146°.

Dihydrochlorid: Darstellung wie beim 1. Versuch; hygroskopische, farblose Kristalle, nach Trocknen über P_2O_5 bei 11 Torr und 100° Zersp. 209 bis 212°.

N,N'-Bis-[10-Methyl-β-(10-phenthiazinyl)-äthyl]-piperazin (V)

Base: 8,0 g 10-(β-Brompropyl)-phenthiazin, 1,0 g wasserfr. Piperazin, 0,5 g Cu-Pulver, 10,0 g K_2CO_3 und 20 ml Xylol 34 Stdn. bei Siedehitze. Beim Auflösen des anorgan. Bodenkörpers durch Zugabe von Wasser sammelte sich eine feste Substanz an der Phasengrenzfläche an, welche abgesaugt, mit Wasser und Äthanol gewaschen und über KOH bei 11 Torr getrocknet wurde. Zersp. 229 bis 231°. Ausbeute 1,4 g (20,0% d. Th.). Die in den meisten Lösungsmitteln schwer lösliche Verbindung wurde durch Umfällung aus Aceton mit Wasser gereinigt; nach Trocknen über KOH bei 11 Torr Zersp. 231 bis 234°.

$C_{34}H_{36}N_4S$. Ber. C 72,30, H 6,43, N 9,92, S 11,35.
Gef. C 71,76, 71,76, H 6,18, 6,40, N 9,93, 9,77, S 11,08, 11,18.

Dihydrochlorid: Das Filtrat der Base wurde im Scheidetrichter getrennt und die organ. Phase mit zirka 1 n HCl ausgeschüttelt, wobei es zur Bildung eines weißen Niederschlages kam, der abgesaugt, mit Wasser und Äthanol gewaschen und über $CaCl_2$ bei 11 Torr getrocknet wurde. Aus Äthanol umkristallisiert Zersp. 255 bis 256°. Ausbeute 0,2 g (2,5% d. Th.).

$C_{34}H_{36}N_4S \cdot 2\,HCl$.
Ber. C 64,03, H 6,01, N 8,77, Cl 11,12.
Gef. C 63,44, 63,52, H 6,04, 6,07, N 8,32, 8,40, Cl 10,61, 10,83.

10-(γ-Carbäthoxypiperazino-propyl)-phenthiazin (VI)

Base: 4,0 g 10-(γ-Brompropyl)-phenthiazin, 5,0 g N-Monocarbäthoxypiperazin, 0,5 g Cu-Pulver und 20 ml Toluol 32 Stdn. bei Siedetemp. Aufarbeitung wie bei I, nur ohne Verwendung von Salzsäure. Rohbase: rotbraunes, viskoses Öl. Ausbeute 3,0 g (60,5% d. Th.). Reinbase destillierte bei 200° (Luftbadtemp.) und 10^{-3} Torr als viskoses, rötlich gefärbtes Öl.

$C_{22}H_{27}O_2N_3S$. Ber. C 66,47, H 6,85, N 10,57.
Gef. C 66,64, 66,73, H 7,01, 7,04, N 10,16, 10,30.

10-(γ-Diäthylamidocarbonyl-piperazino-propyl)-phenthiazin (VII)

Base: 4,0 g 10-(γ-Brompropyl)-phenthiazin, 3,0 g N-Diäthylamidocarbonylpiperazin, 0,5 g Cu-Pulver und 5,0 g getrocknetes K_2CO_3 30 Stdn. in 20 ml Xylol bei Siedetemp. Aufarbeitung und Isolierung der Base wie bei I.

Rohbase: gelbliches, viskoses Öl. Ausbeute 2,3 g (44,4% d. Th.). Reinbase destillierte bei 180 bis 190° (Luftbadtemp.) und 10^{-2} Torr als gelbliches, viskoses Öl.

$C_{24}H_{32}ON_4S$. Ber. C 67,89, H 7,60. Gef. C 68,15, 68,26, H 7,43, 7,61.

10-(Diäthylamidocarbonyl-piperazino-acetyl)-phenthiazin (VIII)

Base: 2,8 g 10-(Chloracetyl)-phenthiazin und 2,2 g Piperazin-N-carbonsäure-diäthylamid in 20 ml Toluol 6,5 Stdn. bei Siedetemp. Aufarbeitung und Isolierung der Base wie bei I.

Rohbase kristallisierte beim Einengen der getrockneten äther. Lösung; wurde abgesaugt, mit trockenem Äther gewaschen und über KOH bei 11 Torr getrocknet. Schmp. 124 bis 126° (*Kofler* korr.). Ausbeute 2,8 g (65,1% d. Th.). Reinbase destillierte bei 180 bis 190° (Luftbadtemp.) und $3 \cdot 10^{-3}$ Torr als zähes Öl, das in der Vorlage zu farblosen Kristallen erstarrte. Schmp. 129 bis 130°.

$C_{25}H_{28}O_2N_4S$. Ber. C 65,07, H 6,65, N 13,20.
Gef. C 64,89, 65,01, H 6,41, 6,60, N 13,13, 13,29.

Hydrochlorid: Darstellung wie bei I; aus Äthanol umkristallisiert weiße Kristalle, nach Trocknen über $CaCl_2$ bei 11 Torr und anschließend über P_2O_5 bei 11 Torr und 78° Zersp. 195 bis 198° (*Kofler* korr.). Eine andere Hydrochloridfraktion zeigte nach Trocknen über $CaCl_2$ bei 11 Torr einen Schmelzbeginn bei zirka 130° und konnte erst durch mehrtägiges Erhitzen über P_2O_5 bei 11 Torr und 78° auf den obigen Schmp. gebracht werden.

10-(Carbäthoxypiperazino-acetyl)-phenthiazin (IX)

1. Versuch

Base: 2,8 g 10-(Chloracetyl)-phenthiazin und 2,0 g N-Monocarbäthoxypiperazin in 30 ml Toluol 8 Stdn. bei Siedetemp. Aufarbeitung und Isolierung der Base wie bei I.

Rohbase kristallisierte beim Einengen der getrockneten äther. Lösung; abgesaugt, mit trock. Äther gewaschen und über KOH bei 11 Torr getrocknet.

Schmp. 158 bis 159° (*Kofler* korr.). Ausbeute 1,9 g (47,1% d. Th.). Reinbase durch Umkristallisation aus Äthanol.

$C_{21}H_{23}O_3N_3S$.

Ber. C 63,45, H 5,83, N 10,57, C_2H_5O 11,34.
Gef. C 63,38, 63,56, H 5,80, 5,84, N 10,08, 10,12, C_2H_5O 11,58.

Hydrochlorid: Durch Neutralisation unter möglichst schonenden Bedingungen: Base in zirka 20 ml Äthanol gelöst, unter Eiskühlung tropfenweiser Zusatz von absol. äthanol. HCl. Bei langsamer Zugabe von absol. Äther zuerst Bildung einer milchigen Trübung, aus der sich weißliche Tröpfchen sowie dünklere Massen abschieden, welche gut an der Gefäßwandung hafteten. Die überstehende Lösung wurde abdekantiert und aus ihr durch Zusatz von weiterem absol. Äther ein reines Hydrochlorid gefällt. Nach Trocknen über $CaCl_2$ bei 11 Torr weißes Pulver, Zersp. 205 bis 207° (*Kofler* korr.).

$C_{21}H_{23}O_3N_3S \cdot HCl$. Ber. C_2H_5O 10,39. Gef. C_2H_5O 10,33, 10,42.

2. Versuch

Nacharbeitung des 1. Versuches unter Verwendung des doppelten Ansatzes bei sonstiger Beibehaltung der obigen Angaben. Ausbeute 4,5 g (55,8% d. Th.).

Hydrolyse von IX

2,6 g 10-(Carbäthoxypiperazino-acetyl)-phenthiazin wurden fein gepulvert in 10 ml Wasser suspendiert und langsam unter Rühren mit 25 ml konz. Salzsäure versetzt, wobei sich eine klare Lösung bildete. Diese 48 Stdn. im Luftbad unter Rückfluß erhitzt; dabei Abscheidung eines festen Bodenkörpers. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser verdünnt, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über $CaCl_2$ bei 11 Torr getrocknet. Nach Schmp. und Mischschmp. reines Phenthiazin. Ausbeute 1,3 g (99,7% d. Th.).

10-(x-Carbäthoxypiperazino-propionyl)-phenthiazin (X)

Base: 4,0 g 10-(x-Chlorpropionyl)-phenthiazin und 3,0 g N-Monocarbäthoxypiperazin in 50 ml Toluol 11 Stdn. bei Siedetemp. Aufarbeitung und Isolierung der Base wie bei I.

Rohbase: weißer Festkörper, nach Trocknen über KOH bei 11 Torr Schmp. 105°. Ausbeute 3,2 g (56,3% d. Th.). Reinbase: aus wäßr. Aceton umkristallisiert, große, schwach gelbliche Kristalle, Schmp. 105 bis 106°.

$C_{22}H_{25}O_3N_3S$. Ber. C_2H_5O 10,95, C 64,21, H 6,12.
Gef. C_2H_5O 10,70, 10,75, C 64,17, 64,23, H 6,09, 6,09.

Hydrochlorid: Darstellung wie bei I; aus Äthanol umkristallisierte weiße Kristalle. Nach Trocknen über P_2O_5 bei 11 Torr und 100° Zersp. 209 bis 211°.

$C_{22}H_{25}O_3N_3S \cdot HCl$. Ber. C 58,98, H 5,85, Cl 7,92.
Gef. C 58,94, 58,96, H 5,90, 6,09, Cl 8,17.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn Dr. *W. Padowetz* im Mikroanalytischen Laboratorium des I. Chemischen Universitätsinstitutes ausgeführt.

Der Chemischen Fabrik *Promonta* G. m. b. H., Hamburg, danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Zu der Reaktivität der Methylgruppe an heterocyclischen Verbindungen VII* Synthese von D,L-Cusparein

Von

Jaroslav Staněk

Aus dem Institut für Organische Chemie der Karls-Universität, Prag

(Eingegangen am 25. Februar 1957)

Es wird eine neue Synthese des D,L-Cuspareins, die vom Chinaldin-jodmethylat ausgeht, beschrieben.

Cusparein (Schmp. 56°, $[\alpha]_D$ — 20,4°) wurde aus der Angosturarinde (Cusparia trifoliata *Engler*, Galipea officinalis *Hancock*) vor 50 Jahren isoliert[1, 2], doch wurde seine Konstitution erst vor einigen Jahren von *Schläger* und *Leeb*[3] bestimmt. Gleichzeitig wurde von denselben Autoren auch die Synthese von D,L-Cusparein beschrieben[3]. Die Spaltung der racemischen Verbindung vom Schmp. 32 bis 35° mißlang.

In Verbindung mit den früheren Arbeiten über die Reaktivität der Methylgruppe der Picoline und des Chinaldins[4–7] wurde eine neue Möglichkeit der Synthese von D,L-Cusparein gefunden. Durch die mit Morpholin basisch katalysierte Kondensation des Chinaldinjodmethylats mit Veratrumaldehyd wurde das Jodmethylat des (3,4-Dimethoxy-benzyliden)-chinaldins (I), Schmp. 240° u. Zers., gewonnen. Daneben entstand als Nebenprodukt das Jodmethylat des N-Methylmorpholins, Schmp. 252°; über die letzte Reaktion, nämlich dem Transfer des Methyljodids vom

* VI. Mitteilung: *J. Staněk* und *V. Zvěřina*, Chem. Zvesti **7**, 645 (1953).

[1] *H. Beckurts* und *G. Frerichs*, Arch. Pharmaz. **243**, 470 (1905).

[2] *J. Tröger* und *O. Müller*, Arch. Pharmaz. **248**, 1 (1910).

[3] *J. Schläger* und *W. Leeb*, Mh. Chem. **81**, 714 (1950).

[4] *J. Staněk*, *J. Hebký* und *V. Zvěřina*, Chem. Listy **46**, 735 (1952).

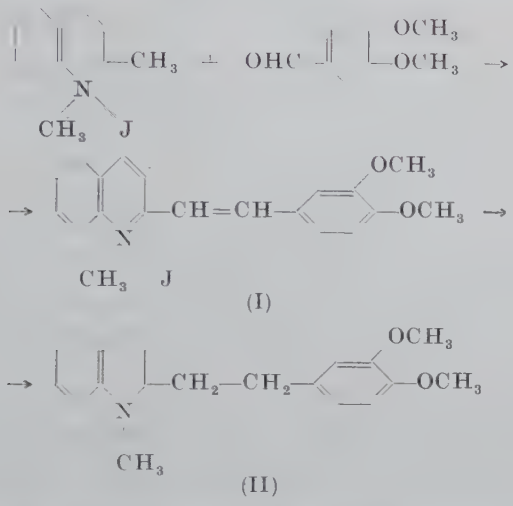
[5] *J. Staněk*, *J. Hebký* und *V. Zvěřina*, Coll. Czech. Chem. Comm. **18**, 679 (1953).

[6] *J. Staněk* und *Z. Zekja*, Chem. Listy **47**, 749 (1953).

[7] *J. Staněk* und *V. Zvěřina*, Chem. Zvesti **7**, 645 (1953).

Chinaldinjodmethylat an sekundäre Amine, wird in einer anderen Arbeit berichtet. Veratrumaldehyd wurde auf neuem Wege gewonnen, und zwar aus 3,4-Dimethoxybenzylchlorid mit Hilfe der *Sommelet*-Reaktion[8].

Das Jodmethylat des (3,4-Dimethoxy-benzyliden)-chinaldins wurde durch Hydrierung mit Pt leicht in D,L-Cusparein (II) übergeführt. Die



(I)

(II)

Eigenschaften der erhaltenen Substanz stimmen mit den von *Schläger* und *Leeb* beschriebenen gut überein.

Experimenteller Teil

Veratrumaldehyd (Sommelet-Reaktion)

Rohes 3,4-Dimethoxybenzylchlorid, das bei der Chlormethylierung vom Veratrol (70 g, 0,5 Mol) gewonnen worden war, wurde mit einer warmen Lösung von 80 g Hexamethylentetramin in 600 ml Chloroform versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stdn. am siedenden Wasserbad unter Rückfluß erhitzt; nach dem Erkalten wurde die abgeschiedene Masse abgenutscht, mit Chloroform durchgewaschen und in einer Lösung von 400 ml 30%iger Essigsäure 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Erkalten und Zugabe von Wasser (1000 ml) wurde der Veratrumaldehyd in Äther genommen und in üblicher Weise gewonnen ($Sdp._{10}$ 153 bis 156°, Schmp. 44°; Ausbeute 45,5 g, das sind 54,8%, auf Veratrol berechnet).

Kondensation von Veratrumaldehyd mit dem Jodmethylat des Chinaldins

Chinaldinjodmethylat (39,0 g, 0,1 Mol) und Veratrumaldehyd (16,6 g, 0,1 Mol) wurden in alkohol. Lösung (150 ml) vermischt und nach Zugabe von Morpholin (6 ml) 1 Std. zum Sieden erhitzt. Schon nach der Zugabe von Morpholin färbte sich das Reaktionsgemisch tiefrot und zugleich schied

[8] *S. J. Angyal*, Org. React., Bd. 8, S. 197. Wiley. 1954.

sich eine kristalline, rot gefärbte Substanz ab, die nach dem Erkalten abgenutscht wurde (Schmp. 240°, Ausbeute 27 g, 62,4%). Aus der Mutterlauge wurden schwach gelb gefärbte Kristalle (5 g) gewonnen, die als Jodmethylat des N-Methyl-morpholins (Schmp. 252°) identifiziert werden konnten.

$C_{20}H_{20}O_2NI$ (433,27), Jodmethylat des (3,4-Dimethoxy-benzyliden)-chinaldins (I)

Ber. C 55,44, H 4,65, N 3,23, I 29,29.
Gef. C 55,62, H 4,43, N 3,29, I 29,74.

$C_6H_{14}ONI$ (243,08), Jodmethylat des N-Methylmorpholins.

Ber. C 29,64, H 5,81, N 5,76, I 52,21.
Gef. C 29,53, H 5,99, N 5,82, I 52,66.

Reduktion von I zum D,L-Cusparein

I (4,3 g, 0,01 Mol) wurde in 50 ml Äthylalkohol suspendiert und nach Zugabe von PtO_2 (0,2 g) hydriert. Der durch Reduktion erhaltene Katalysator wurde in sehr feiner Form an der zu reduzierenden Substanz (als Träger) abgeschieden. Während der Reduktion (für die drei Doppelbindungen ber.: 675 ml Wasserstoff) verschwand die rote Farbe der Substanz, die zugleich in Lösung ging.

Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdampfen des Lösungsmittels im Vak. wurde der ölige Rückstand im Vak. destilliert. Durch Kristallisation des fast farblosen Sirups aus einer Mischung von Äther-Petroläther wurde D,L-Cusparein (II, 0,9 g) in farblosen Kristallen vom Schmp. 33 bis 36° gewonnen.

$C_{20}H_{25}O_2N$ (311,41). Ber. C 77,13, H 8,09, N 4,39.
Gef. C 77,32, H 8,24, N 4,19.

Die proteolytische Wirkung des Thrombins

Von

M. Pantlitschko und **E. Gründig**

Aus dem Medizinisch-chemischen Institut der Universität Wien

Mit 3 Abbildungen

(Eingegangen am 29. Januar 1957)

1. Es wird eine Methode beschrieben, mit deren Hilfe es gelingt, die proteolytische Wirkung des Thrombins auf andere Substrate als Fibrinogen qualitativ und quantitativ zu verfolgen.

2. Heparin hemmt die proteolytische Aktivität des Thrombins.

3. Durch Serum wird Thrombin erst, wie das Ferment der Leukozyten, in höheren Konzentrationen gehemmt.

Die Wirkung des Thrombins bei der Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin war lange Zeit ungeklärt. Die Annahme, daß Thrombin als proteolytisches Ferment die Umwandlung herbeiführt, wurde schon 1908 von *Mellanby*[1] geäußert. Es konnte jedoch kein exakter Nachweis für die proteolytische Wirkung erbracht werden[2] und in den folgenden Jahren wurden die verschiedensten Theorien über die Wirkung des Thrombins entwickelt, die jedoch nicht experimentell erhärtet werden konnten. Noch 1938 berichtet *Jaques*[3] in einer Arbeit, daß der gesamte in Fibrinogen bestimmbare Stickstoff in dem Fibrin wiedergefunden werden kann und hat daraus den Schluß gezogen, daß eine proteolytische Wirkung des Thrombins bei dem Fibrinogen-Fibrin-System auszuschließen sei.

---

[1] *J. Mellanby*, J. Physiol. **38**, 28 (1908).

[2] *R. N. Lyons*, Austral. J. Exper. Biol. Med. Sci. **23**, 131 (1945). — *P. R. Morrison* und *C. L. Sudden*, Amer. J. Physiol. **170**, 147 (1952). — *J. D. Ferry* und *P. R. Morrison*, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 388 (1947). — *E. Woehlisch*, Ergebn. Physiol. **43**, 174 (1940). — *T. Astrup*, Adv. Enzym. **10**, 1 (1950). — *W. F. H. M. Mommaerts*, J. Gen. Physiol. **29**, 103 (1946). — *R. Marbet* und *A. Winterstein*, Exper. **10**, 273 (1954).

[3] *L. B. Jaques*, Biochemic. J. **32**, 181 (1938).

Durch Anwendung der Aminosäuren-Endgruppenbestimmung nach *Sanger* konnten erstmals von *Baily, Bettelheim, Lorand* und *Middlebrook*[4] neue Beweise für die proteolytische Wirkung des Thrombins bei der Fibrinogen-Fibrin-Umwandlung erbracht werden. In späteren Arbeiten[5, 6] wurde das als Fibrinopeptid bezeichnete Spaltprodukt näher untersucht, papierelektrophoretisch in 2 Komponenten getrennt und darin der Gehalt an einzelnen Aminosäuren bestimmt. Diese Untersuchungen der proteolytischen Aktivität des Thrombins beschränken sich auf Fibrinogen als Substrat, da mit Hilfe dieser Methode an anderen Substraten (Myosin, Ovalbumin) eine solche Wirkung nicht nachgewiesen werden konnte. Man zog daraus den Schluß, daß Thrombin eine ausgeprägte Substratspezifität besitze.

Der Nachweis der proteolytischen Wirkung von bekannten Fermenten ist, wenn verschiedene Eiweißkörper als Substrat verwendet werden, großen Schwierigkeiten unterworfen, da die Trennung des nichtangegriffenen Eiweißes von seinen Spaltprodukten sehr diffizil ist. Diese Schwierigkeit wird bei der Untersuchung von nicht näher bekannten, proteolytisch wirksamen Fermenten besonders groß, da man über die Bruchstücke und deren Abtrennungsmöglichkeiten a priori nichts aussagen kann. Unsere Versuche, die proteolytische Wirkung des Thrombins auf Casein, Ovalbumin, Edestin, Serumalbumin mit Hilfe der üblichen Methoden (Fällung mit 8% TCE, Bestimmung des Stickstoffes nach *Kjeldahl*, Bestimmung des Tyrosins, Tryptophans mit UV-Spektrophotometrie bzw. mit dem *Folin*schen Reagens) nachzuweisen, waren alle erfolglos. Mit Hilfe der quantitativen Bestimmung der Konzentration von Eiweiß durch Elektrophorese an möglichst einheitlichen Eiweißkörpern gelang es uns zum Ziel zu kommen.

Versuchsmethodik

Zur Verwendung kamen elektrophoretisch möglichst einheitliche Eiweißkörper. Das α-Casein wurde aus handelsüblichem „Casein nach *Hammarsten*" nach der Methode von *Hipp, Groves, Custer* und *McMeekin*[7] dargestellt. Es bestand aus 86% α-Casein und wurde unter Toluol in feuchtem Zustand am Eis aufbewahrt. β-Laktoglobulin wurde in kristallisiertem Zustand nach der Methode von *Sørensen* und *Palmer*[8] dargestellt. Es zeigte dieselben Eigenschaften, wie von den Autoren angegeben, bestand aber, wie bereits *Jacobsen*[9] zeigte, elektrophoretisch aus 2 Komponenten. Eine genaue Ein-

[4] *K. Baily, F. R. Bettelheim, L. Lorand* und *W. R. Middlebrook*, Nature **167**, 233 (1951).

[5] *E. L. Durrum*, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 2943 (1950).

[6] *F. R. Bettelheim* und *K. Baily*, Biochim. Biophys. Acta **9**, 578 (1952).

[7] *N. S. Hipp, M. L. Groves, S. H. Custer* und *T. L. McMeekin*, J. Dairy Sci. **35**, 272 (1952).

[8] *M. Sørensen* und *A. H. Palmer*, C. r. trav. lab. Carlsberg **21**, 283 (1938).

[9] *C. F. Jacobsen*, C. r. trav. lab. Carlsberg **26**, 461 (1949).

wage der Substrate war nicht möglich, so daß der Gehalt an Eiweiß mit der Biuretmethode bestimmt werden mußte. Im allgemeinen betrug die Endkonzentration an Eiweiß im Versuchsansatz 0,5%. Als Puffer verwendeten wir Phosphatpuffer mit pH 7,2 und einer Ionenstärke von 0,1 bzw. 0,2. Die Elektrophoresen wurden zum Teil in einem *Antweiler-* (Dauer 20 Min., 45 Volt, 2,5 mA) und in einem *Perkin-Elmer-Tiselius*-Apparat durchgeführt. Bei den ersten Versuchen wurde der Ansatz nach der Bebrütung gegen den Puffer dialysiert, später unterließen wir die Dialyse, da kein Unterschied gegenüber den dialysierten Versuchsansätzen festzustellen war. Als Ferment wurde Topostasin[10] der Firma Hoffmann-La Roche verwendet. Die Einwage wurde in Phosphatpuffer pH 7,2 und $\mu = 0{,}2$ gelöst und der Substratlösung zugesetzt. Die Thrombinlösung wurde in silikonisierten Gefäßen am Eis aufbewahrt und behielt so ihre proteolytische Aktivität durch mehrere Tage.

Versuchsergebnisse

In der Abb. 1 geben wir eine typische Reihe von Elektrophoresediagrammen, wie man sie bei der Einwirkung von Thrombin auf α-Casein

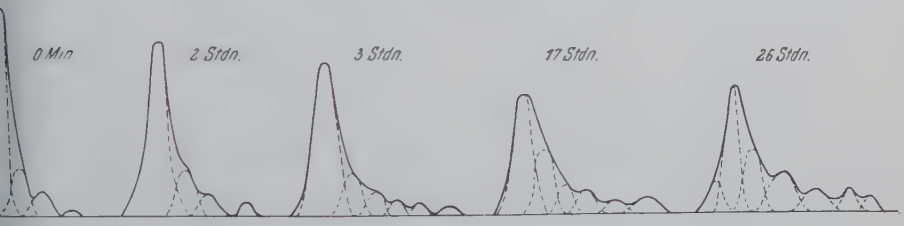


Abb. 1

erhält, wieder. Es kommt zu einer Verringerung der Hauptkomponente, wobei Spaltprodukte mit anderen elektrophoretischen Eigenschaften im Diagramm sichtbar werden.

Da unsere Substrate, wie aus obiger Abb. 1 ersichtlich, elektrophoretisch nicht einheitlich waren, beziehen wir uns bei der quantitativen Auswertung der Diagramme nur auf die Hauptkomponente. Aus Abb. 2 kann man den Abbau in Prozenten bei gegebener Thrombinkonzentration zu verschiedenen Zeiten entnehmen.

Besonders bemerkenswert erscheint uns, daß der Gesamteiweißgehalt vor und nach der Bebrütung gleich ist. Wir finden darin unsere Annahme bestätigt, daß bei der Thrombineinwirkung auf α-Casein und β-Lactoglobulin nur Bruchstücke mit relativ hohem Molekulargewicht entstehen, die bei der normalen Enteiweißung mit TCE ausgefällt werden. Wie aus an dem gleichen Ansatz durchgeführten Analysen hervorgeht, kann man auch mit Hilfe der sehr empfindlichen UV-spektrophotometrischen Methode, obwohl, wie z. B. der 17-Stdn.-Wert zeigt, bereits 44% des

[10] Für die Überlassung des Topostasins sind wir der Firma Hoffmann-La Roche zu Dank verpflichtet.

ursprünglich vorhandenen Eiweißes eine Veränderung erfahren haben, im enteiweißten Filtrat Tyrosin und Tryptophan nicht nachweisen. *Nitschmann* und *Bohren*[11] haben eine Methode ausgearbeitet, mit der sie die Primärreaktion der Labgerinnung verfolgten. Dabei konnten sie die Beobachtung von *Alais* und Mitarb.[12] bestätigen, daß bei Verwendung von kleineren TCE-Konzentrationen zur Fällung der gelabten Ansätze wesentlich mehr NPN in Lösung bleibt, als bei Enteiweißung mit höheren TCE-Konzentrationen. Aus diesem Grunde haben wir versucht, zu klären, ob durch Variation der zur Verwendung gelangenden TCE-Konzentration im Filtrat Bruchstücke gefunden werden können. Wir enteiweißten,

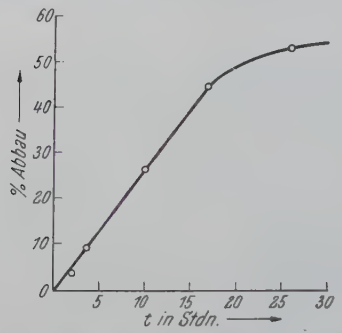


Abb. 2. Abhängigkeit des Abbaues von α-Casein durch Thrombin (159 γ/ccm) von der Zeit der Bebrütung

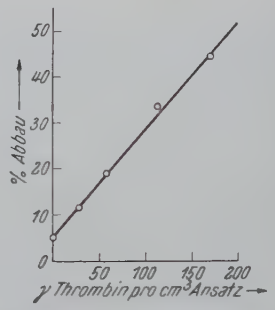


Abb. 3. Konzentrationsabhängigkeit des Abbaues von α-Casein durch Thrombin (Bebrütungsdauer 17 Stdn.)

bezogen auf die Endkonzentration mit 1, 2, 4, 8, 12% TCE, konnten aber im Filtrat keine Spaltprodukte nachweisen. In Abb. 3 geben wir den Abbau von α-Casein in Abhängigkeit von der Thrombinkonzentration bei einer Bebrütungsdauer von 17 Stdn. wieder. Die Gerade schneidet die X-Achse nicht im Nullpunkt. Wir erklären das mit der bereits von *Nitschmann* und *Bohren*[11] gefundenen Tatsache, daß α-Casein-Präparationen immer mit milcheigenem proteolytischen Ferment verunreinigt sind.

Bei Verwendung von β-Lactoglobulin als Substrat konnten wir ebenfalls die proteolytische Wirkung des Thrombins nachweisen, die jedoch geringer war als bei α-Casein.

Hemmung der proteolytischen Wirkung des Thrombins

Bekanntlich wird als die Hauptwirkung des Heparins bei der Blutgerinnung die Hemmung des Thrombins angesehen. Daneben werden dem Heparin noch andere Wirkungen zugeschrieben, die für unsere

[11] *Hs. Nitschmann* und *H. U. Bohren*, Helv. Chim. Acta **38**, 1953 (1955).
[12] *A. Alais* und Mitarb., Helv. Chim. Acta **36**, 1955 (1953).

Fragestellung nicht wesentlich sind. Auf Grund der Antithrombinwirkung wurde mehrfach behauptet[13], daß Heparin nicht nur Thrombin, sondern auch andere proteolytische Fermente zu hemmen imstande sei. Aus zahllosen ergebnislosen Versuchen[14] mußten wir jedoch feststellen, daß dem Heparin keine Wirkung auf bekannte proteolytische Enzyme (untersucht wurden: Pepsin, Trypsin, Kathepsin, Papain) zukommt. Es erschien uns deshalb wichtig, zu untersuchen, ob mit unserer Versuchsanordnung der Nachweis der Hemmung der proteolytischen Aktivität des Thrombins zu erbringen war. Wie aus untenstehender Tabelle 1 ersichtlich, wird die proteolytische Wirkung des Thrombins bei Anwesenheit von Heparin vollkommen aufgehoben, so daß möglicherweise die Wirkung des Heparins auf das Thrombin in einer Hemmung der

Tabelle 1

Bebrütungszeit in Stunden	Gesamteiweiß-konz. in %	α-Casein Anteil in %	Abbau des α-Casein in %	Serum-verdünnung	Heparinkonz. γ pro ccm Ansatz
0	0,80	73,2	0	—	—
23	0,82	46,8	37,5	—	—
0	0,79	73,3	0	1 : 100	—
23	0,81	64,2	12,2	1 : 100	—
0	0,42	73,4	0	—	—
18	0,40	58,2	20,6	—	—
0	0,49	72,0	0	—	833
18	0,50	71,4	0	—	833

proteolytischen Aktivität besteht. Vermutlich dürfte es sich um eine kompetitive Hemmung handeln, da man weiß, daß die hemmende Wirkung des Heparins auf die Blutgerinnung durch stark basische Eiweißkörper aufgehoben werden kann (Versuche, diese Frage zu klären, sind im Gange).

Da das Thrombin seine Wirkung bei der Blutgerinnung auch bei Anwesenheit von Plasma ausübt, untersuchten wir die Hemmwirkung von Serum auf Thrombin. In früheren Untersuchungen[15] konnten wir zeigen, daß Trypsin durch Normalserum bis zu einer Konzentration von 1 : 1200 pro Kubikzentimeter Ansatz deutlich gehemmt wird. Das proteolytische Ferment der Leukozyten[16], das ein ähnliches pH-Optimum

[13] *A. J. Glazko* und *J. H. Fergusson*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **45**, 43 (1945). — *M. K. Horwitt*, Science **92**, 89 (1940); Amer. J. Physiol. **129**, 385 (1940); J. Biol. Chem. **156**, 427 (1944). — *M. Rocha e Silva* und *S. C. Andrade*, Science **102**, 670 (1945). — *J. A. Wells* und Mitarb., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **58**, 57 (1945). — *T. Astrup* und *N. Alkjaersig*, Nature **169**, 314 (1952).

[14] *E. Kaiser* und *M. Pantlitschko*, Scient. Pharmaceut. **21**, 292 (1953).

[15] *E. Kaiser* und *M. Pantlitschko*, Klin. Med. **8**, 179 (1953).

[16] *M. Pantlitschko* und *K. Stattmann*, Biochem. Z. **326**, 252 (1955).

besitzt wie das Trypsin, zeigte noch bei einer Serumverdünnung von 1 : 90 seine volle proteolytische Aktivität. Das Thrombin wird, wie aus Tabelle 1 hervorgeht, bei ähnlichen Serumkonzentrationen, wie das Leukozytenferment, gehemmt. Ob es sich um den gleichen Hemmkörper handelt, sollen spätere Untersuchungen ergeben.

Die Bestimmung kleiner Proteolysegrade

Von

M. Pantlitschko und **E. Gründig**

Aus dem Medizinisch-chemischen Institut der Universität Wien

Mit 5 Abbildungen

(Eingegangen am 29. Januar 1957)

1. Es wird eine Methode entwickelt, die den Nachweis und die quantitative Bestimmung der Proteolyse mit kleinen Trypsin- und Pepsinmengen gestattet.

2. Die Methode beruht auf der Durchführung der Biuretreaktion in der nach Einwirkung proteolytischer Fermente enteiweißten Lösung und Messung der Extinktion bei 530 mμ.

3. Es wird nachgewiesen, daß bei kurzer Einwirkungsdauer von geringen Trypsinmengen auf Casein ausschließlich Polypeptide entstehen.

4. Es ist mit dieser Methode möglich, die proteolytische Wirksamkeit von Thrombin schnell und sicher zu bestimmen.

Im Verlaufe unserer Untersuchungen über die proteolytischen Enzyme verschiedener Organe waren wir vor die Aufgabe gestellt, geringe Proteolysegrade bei Anwesenheit von Nucleasen zu bestimmen. Die in unserer Zusammenstellung[1] erwähnten Methoden kamen auf Grund ihrer geringen Empfindlichkeit nicht in Betracht. Die Messung der Proteolysegrade durch die Bestimmung der Zunahme des säurelöslichen Tyrosins im enteiweißten Filtrat war in unserem Falle nicht möglich, da durch die Anwesenheit von Nucleasen und deren Substraten wechselnde Mengen von Purinbasen im Filtrat auftraten, die das Ergebnis der spezifischen UV-Absorption bei 280 mμ wesentlich beeinträchtigen. Die gasometrische Aminostickstoffbestimmung nach *Kendrick* und *Hanke*[2] lieferte bei Trypsin als proteolytisches Ferment ebenso wie die gaso-

[1] *M. Pantlitschko, E. Kaiser* und *H. Andres*, Biochem. Z. **322**, 526 (1952).
[2] *A. B. Kendrick* und *M. E. Hanke*, J. Biol. Chem. **117**, 161 (1937).

metrische Carboxyl-C-Bestimmung nach *Van Slyke* und Mitarb.[3] erst bei sehr langen Bebrütungszeiten brauchbare Ergebnisse. (Diese beiden Methoden lieferten bei Verwendung von Trypsin, prozentuell ausgedrückt, wesentlich geringere Proteolysewerte, als sie z. B. durch die Bestimmung des säurelöslichen Tyrosins gefunden wurden.) Obwohl diese beiden Methoden bei Testanalysen mit Aminosäure ausgezeichnete Ergebnisse lieferten, konnten wir sie aus Gründen, die wir weiter unten darlegen und weil sie uns für Serienuntersuchungen zu zeitraubend waren, nicht verwenden. Da bei proteolytischen Vorgängen Peptidbindungen gespalten werden, versuchten wir nun, die Abnahme der Zahl dieser Bindungen pro Versuchsansatz mit Hilfe der Biuretreaktion direkt ohne Enteiweißung zu verfolgen. Es zeigte sich aber, daß bei der von uns gewählten Versuchsdauer von etwa einer Stunde keine Veränderungen mit Sicherheit zu beobachten waren.

Es wurde also folgendes festgestellt:

1. Mit Hilfe der gasometrischen (N- und Carboxyl-C) Aminosäurebestimmung konnte nur ein kleiner Bruchteil der Aminosäuren gefunden werden, die nach den Ergebnissen der Messung des Gehaltes an säurelöslichem Tyrosin durch UV-Absorption bei 280 mμ zu erwarten gewesen wäre. Wird das Filtrat des mit 8% Endkonzentration TCE gefällten Substrats etwa 24 Stdn. mit 5 n HCl bei 110° C hydrolysiert und anschließend der Aminosäuregehalt gasometrisch bestimmt, finden wir etwa 40mal mehr Aminosäuren als vor der Hydrolyse. Die primär entstehenden Spaltprodukte sind also nicht TCE-fällbare Polypeptide.

2. Während, wie oben erwähnt, im gesamten Versuchsansatz keine Änderung der Konzentration der biuretaktiven Substanzen nachzuweisen war, wurden solche im Filtrat des mit 8% Endkonzentration TCE gefällten Substrats in so großer Menge aufgefunden, daß wir darauf eine Bestimmungsmethode aufbauen konnten, die zum Nachweis von proteolytischen Fermenten, wie z. B. Trypsin, Papain, Pepsin und Thrombin gute Dienste leistet und auch im klinischen Betrieb zur einfachen und schnellen Bestimmung dieser Fermente verwendet werden kann.

Methodik

Als Fermente verwendeten wir kristallisiertes Trypsin „Novo“[4], kristallisiertes Pepsin (Amour)[4], Papain (Merck 1 : 350) sowie „Topostasin Roche“[4]. Als Substrat diente uns für Trypsin und Papain „Casein nach *Hammarsten*“ in 1%iger Lösung in Phosphatpuffer, pH = 7,2 und μ = 0,1, für Thrombin

[3] *D. Van Slyke, R. T. Dillon, D. A. McFayden* und *P. Hamilton*, J. Biol. Chem. **141**, 67 (1941).

[4] Für die Überlassung dieser Präparate sind wir den genannten Firmen zu Dank verpflichtet.

x-Casein, hergestellt nach der Methode von *Hipp, Groves, Custer* und *McMeekin*[5] in 0,5%iger Lösung im selben Puffer. Bei Pepsin wurde als Substrat eine Serumverdünnung mit pH 2,05 verwendet (Verdünnung von 1 Teil Serum und 2 Teilen 0,1 n Salzsäure). Alle Substrate wurden, mit Toluol überschichtet, im Eis aufbewahrt. Die Fermente wurden in der entsprechenden Pufferlösung (Trypsin und Thrombin in Phosphatpuffer pH = 7,2, μ = 0,1, Pepsin in Salzsäure-Kaliumchlorid-Puffer, pH = 2, μ = 0,2) gelöst.

Versuchsansatz

Trypsin, Papain und *Pepsin:* 2 ccm Substratlösung und 1 ccm Fermentlösung werden nach Inkubierung bei 37° C mit 3 ccm 16%iger TCE enteiweißt, nach 30 Min. bei 37° C durch Blaubandfilter filtriert, 4 ccm Filtrat mit 1 ccm 20%iger Lauge und 2 ccm *Weichselbaum*-Reagens[6] versetzt und nach 30 Min. bei 530 mμ und 2 cm Schichtdicke im *Hilger*-Nonrecording-Spektrograph gemessen. In die Vergleichsküvette wird der gleiche Ansatz nach sofortiger Enteiweißung und Behandlung wie oben gebracht. Man kann aber auch einen Leerwert mit 4 ccm Wasser verwenden, da, wie Versuche ergaben, beim unbebrüteten Ansatz keine biuretpositiven Substanzen in das Filtrat übergehen.

Thrombin: Die Mischung von Substrat und Fermentlösung wird nach entsprechender Inkubationszeit durch Fällung beim isoelektrischen Punkt des x-Caseins (pH = 4,6) mit 2 ccm 2 m Acetatpuffer enteiweißt, der Niederschlag abzentrifugiert. 4 ccm der klaren Lösung werden mit 2 ccm 20%iger Lauge und 2 ccm *Weichselbaum*-Reagens versetzt und die Extinktion wie oben gemessen.

Eine Adsorption von Peptiden an das ausfallende Eiweiß findet nicht statt, wie wir uns an Hand von Versuchen mit genau bekannten Peptonmengen, die wir den Substratlösungen zusetzten, überzeugen konnten. Die Aktivität geben wir in Extinktionseinheiten an. Es läßt sich auch, wie wir später zeigen werden, der Prozentanteil des abgebauten Eiweißes bestimmen.

Ergebnisse

Trypsin: Wie aus Abb. 1 hervorgeht, besteht bei geringer Trypsinkonzentration eine lineare Abhängigkeit zwischen den gefundenen Extinktionswerten und den Fermentkonzentrationen. Bei höheren Fermentkonzentrationen besteht diese Linearität nicht mehr.

Wenn an denselben Versuchsansätzen die Proteolyse mit Hilfe der UV-Absorption gemessen wird, so besteht diese Linearität zwischen Fermentkonzentration und Extinktion auch bei höheren Enzymkonzentrationswerten. Diese Tatsache macht, wenn man größere Trypsinmengen bestimmen will, das Aufstellen einer Eichkurve bei gegebener Substratkonzentration notwendig.

Abb. 2 zeigt die lineare Abhängigkeit der gefundenen Extinktionswerte von der Zeit bei Anwendung einer gegebenen Trypsinmenge (2 γ EKZ).

---

[5] *N. J. Hipp, M. L. Groves, J. H. Custer* und *T. L. McMeekin*, J. Dairy Sci. **35**, 772 (1952).

[6] *N. Weichselbaum*, Amer. J. Clin. Pathol. **10**, 49 (1946).

Wegen der kurzen Dauer der Einwirkung des Fermentes ist die Verwendung von vorgewärmten Lösungen sowie eine genaue Zeitmessung unbedingt erforderlich.

Ein Ansatz mit 2 γ EKZ Trypsin Endkonzentration, wie oben beschrieben, wurde in Zentrifugenröhrchen durchgeführt, sofort und nach 1 Std. Bebrütung mit gleichen Teilen 16%iger TCE enteiweißt, zentrifugiert, der Niederschlag nochmals mit 8%iger TCE gewaschen. Von der überstehenden Flüssigkeit wurden 4 ccm zur Bestimmung mit Hilfe der Biuretreaktion verwendet und die Extinktion auf die gesamte Menge

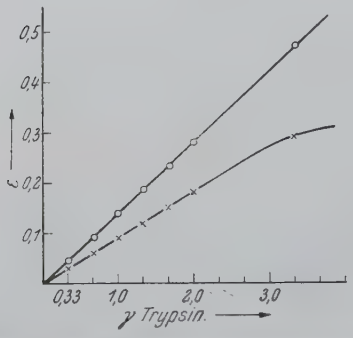


Abb. 1. Kristallisiertes Trypsin (Bebrütungsdauer 1 Std.); —o—o—o— Extinktion bei 280 mμ, 1 cm Schichtdicke; —×—×—×— Extinktion bei 530 mμ, 2 cm Schichtdicke

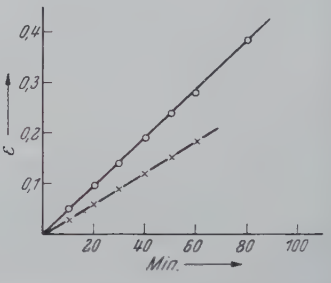


Abb. 2. Kristallisiertes Trypsin (2 γ-Endkonzentration/ccm); —o—o—o— Extinktion bei 280 mμ, 1 cm Schichtdicke; —×—×—×— Extinktion bei 530 mμ, 2 cm Schichtdicke

von 6 ccm berechnet. Der Niederschlag wurde in 1 ccm 20%iger Natronlauge gelöst und damit ebenfalls die Biuretreaktion durchgeführt. Aus untenstehender Zusammenstellung ersieht man, daß die Zahl der Peptidbindungen, ausgedrückt durch die Extinktion der Biuretreaktion, wenn man die überstehende Flüssigkeit und den Niederschlag gemeinsam betrachtet, keine Änderung erfährt. Wir haben also, wie oben erwähnt, die Möglichkeit, den prozentuellen Abbau des Substrats durch verschiedene Enzymlösungen zu bestimmen. Damit in Einklang steht auch die Tatsache, daß die Konzentration der Spaltprodukte im TCE-Filtrat durch Dialyse in Cellophanschläuchen, wenn man die Volumszunahme korrigiert, nicht geändert wird.

Tabelle 1

Inkubationszeit	Extinktion des TCE-lösl. Anteils	Extinktion des Niederschlages	Ges. Extinktion	Abbau in %
0	0	0,537	0,537	0
1 Std.	0,127	0,407	0,534	23,7

Pepsin: Auch für Pepsin konnte, wie aus untenstehender Abb. 3 hervorgeht, dieselbe lineare Proportionalität der Extinktionswerte in bezug auf die Abhängigkeit von der Konzentration des Fermentes bzw. der Zeit bei gegebener Fermentkonzentration gefunden werden.

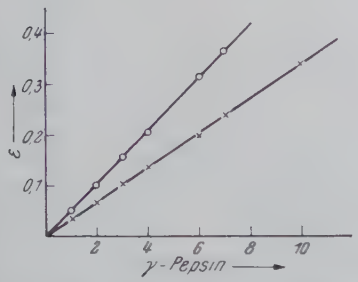


Abb. 3. Kristallisiertes Pepsin (Bebrütungsdauer 1 Std.)

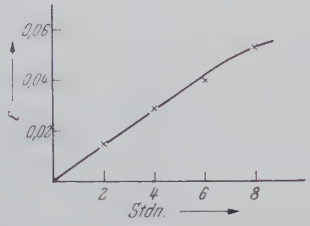


Abb. 4. Kristallisiertes Thrombin (100 γ-Endkonzentration/ccm)

Papain: Von der Wiedergabe der Papain-Proteolyse-Kurven nehmen wir Abstand, da prinzipiell dieselben Ergebnisse wie bei Trypsin erhalten wurden.

Thrombin: Während es uns nicht möglich war, die proteolytische Wirkung des Thrombins auf Casein mit Hilfe der üblichen Methode nach-

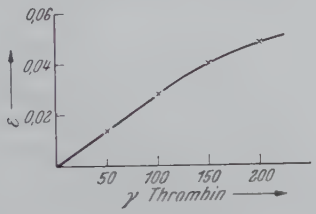


Abb. 5. Kristallisiertes Thrombin (Bebrütungsdauer 4 Std.)

zuweisen, erlaubt die Bestimmung der biuretaktiven Substanzen im Filtrat des beim isoelektrischen Punkt gefällten α-Caseins ohne weiteres die Messung des Proteolysegrades. Bei geringerer Thrombinkonzentration empfiehlt es sich, die Inkubationszeit zu verlängern und eine Eichkurve aufzustellen.

Zur Chemie der 4-Hydroxy-cumarine

Von

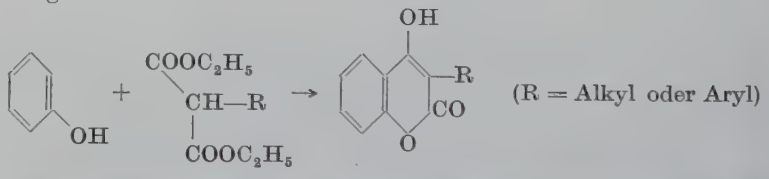
C. Mentzer und **P. Vercier**

Laboratoire de Chimie biologique, Faculté des Sciences de Lyon

(Eingegangen am 19. Februar 1957)

Die Einwirkung von substituiertem Malonsäureäthylester auf Phenole führt sehr oft mit guten Ausbeuten zu 4-Hydroxy-cumarinen in einer einzigen Etappe. Für die Herstellung von 4,7-Dihydroxy-cumarinen aus Resorcin ist das Verfahren ganz besonders geeignet.

Vor einigen Jahren beschrieben wir ein neues Verfahren zur Herstellung von 4-Hydroxy-cumarinen[1–5] durch Einwirkung von substituierten Malonsäure-diäthylestern auf Phenole in der Hitze nach folgender Gleichung:



(R = Alkyl oder Aryl)

Kürzlich haben *E. Ziegler* und *H. Junek* diese Methode weiter entwickelt und fanden dabei, daß sich Malonsäure-diphenylester besser zur Cumarinringbildung eignen als die von uns vorgeschlagenen Äthylester. Dabei wurde unser früheres Verfahren als „eine relativ schlecht verlaufende Synthese" bezeichnet[6]. Eine solche Äußerung ist nun aber nach

[1] *G. Urbain* und *C. Mentzer*, Bull. soc. chim. France **11**, 171 (1944).
[2] *C. Mentzer, D. Molho* und *P. Vercier*, Bull. soc. chim. France **16**, 749 (1949).
[3] *P. Vercier, D. Molho* und *C. Mentzer*, Bull. soc. chim. France **17**, 1248 (1950).
[4] *C. Mentzer* und *P. Vercier*, C. r. acad. sci., Paris **232**, 1674 (1951).
[5] *P. Vercier*, Thèse d'Ingénieur-Docteur, Univ. de Lyon (1952).
[6] *E. Ziegler* und *H. Junek*, Mh. Chem. **87**, 214, 783 (1956).

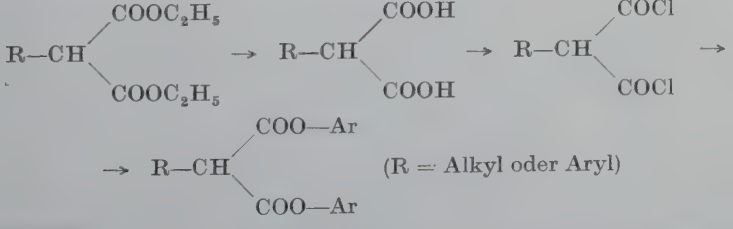
unserer Erfahrung nicht ganz richtig, da wir ja in manchen Versuchen geradeso hohe Ausbeuten erzielten als *Ziegler* und *Junek*. Es seien in folgender Tabelle 1 nur einige Beispiele erwähnt, die im Gegenteil die Überlegenheit der Malonsäure-äthylester aufzeigen.

Tabelle 1

4-Hydroxy-cumarine	Bruttoformel	Schmp.	Schmp. des Acetats	UV-Maxima freies Cumarin mμ	UV-Maxima Acetat mμ	Ausbeute in %
3-Phenyl-	$C_{15}H_{10}O_3$	237°	183°	287—310°	290—325°	90
3-Phenyl-7-methyl- ...	$C_{16}H_{12}O_3$	225°	155°	290—312°	300—323°	82
3-Phenyl-8-methyl- ...	$C_{16}H_{12}O_3$	226°	167°	265—318	295°	78
3-Phenyl-6-methoxy- .	$C_{16}H_{12}O_4$	223°	138°	270—330°	290—347°	78
3-Phenyl-7-hydroxy- ..	$C_{15}H_{10}O_4$	285°	210°	321°	313°	77
3-Phenyl-7-methoxy- .	$C_{16}H_{12}O_4$	207°	168°	317°	327°	72
3-α-Naphthyl-7,8-benzo-	$C_{23}H_{14}O_3$	248°	—	—	—	68
3-Methyl-	$C_{10}H_8O_3$	231°	154°	281—307°	270—310°	67
3-Methyl-7-hydroxy- ..	$C_{10}H_8O_4$	302°	155°	309°	280°	77

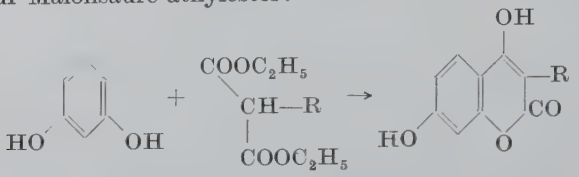
Wir vermuten, daß die in Frankreich veröffentlichten Verbesserungen dieser Methode[5] den österreichischen Chemikern noch nicht bekannt geworden sind, da ja sonst wahrscheinlich *Ziegler* und *Junek* eine andere Ansicht vertreten hätten*.

Der Hauptvorteil unseres Verfahrens liegt aber ganz besonders in seiner Einfachheit. Umesterung und Cyclisierung vollziehen sich dabei in einer einzigen Operation, ohne daß man den gemischten Äthyl- und Phenylester, der sich als Zwischenprodukt bildet, zu isolieren und zu reinigen braucht. In dem von *Ziegler* und *Junek* „verbesserten" Verfahren muß aber zuerst der Malonsäure-phenylester hergestellt werden. Dies geschieht bekanntlich in folgender Weise:



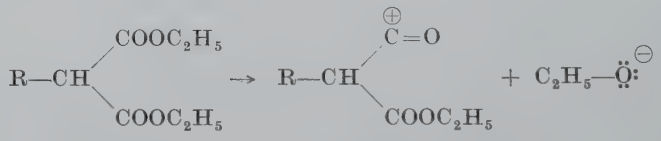
* Diese Verbesserungen befinden sich zwar in der Doktorarbeit des einen von uns[5], sind aber anderweitig nicht veröffentlicht worden, und figurieren deshalb weder im „Chemischen Zentralblatt" noch in den „Chemical Abstracts".

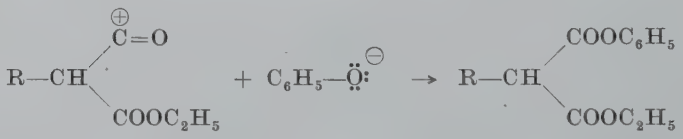
Das heißt, es sind dafür wenigstens zwei verschiedene Operationen notwendig*. Selbst wenn nun die Ausbeute in jedem Falle 90% erreicht, so ist die Gesamtausbeute doch geringer als in unserem Verfahren. Es sei noch hinzugefügt, daß in manchen Fällen die Synthese der Malonsäure-diarylester so umständlich ist, daß sie überhaupt nicht in Betracht kommen kann; so ist zum Beispiel die Synthese der 4,7-Dihydroxy-cumarine nicht anders denkbar als durch Einwirkung von Resorcin auf Malonsäure-äthylester:

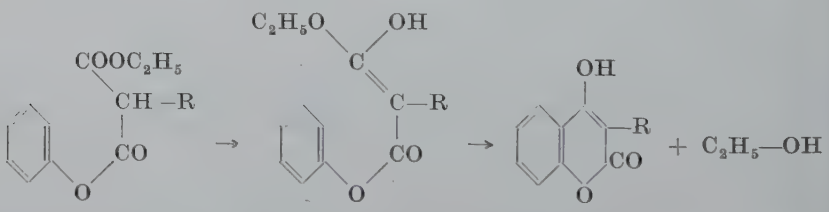


Durch einstündiges Erhitzen auf 275° bildet sich dabei z. B. das 3-Methyl-4,7-dihydroxy-cumarin in einer Ausbeute von 77%.

Der Mechanismus der Cumarinbildung, die nach der Ansicht von *Ziegler* und *Junek* über ein hypothetisches „Keten"-Zwischenprodukt verläuft, kann man mit Hilfe der Elektronentheorie am besten folgendermaßen deuten:





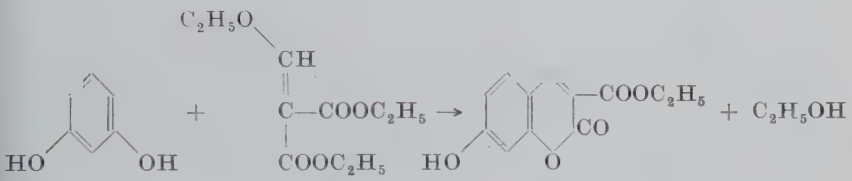


Dabei wird der durch H^+ ionisierte Malonsäure-diäthylester zuerst in den gemischten Phenyl-äthylester verwandelt, der in einigen Fällen

* Die Malonsäure kann dabei in einer einzigen Etappe mit Phenol und $POCl_3$ direkt zum Diphenylester umgesetzt werden.

rein erhalten worden ist[7]. Die Cyclisierung geschieht dann über ein Zwischenprodukt, das nicht unbedingt ein echtes Keten zu sein braucht, sondern als ein Enolester[8] betrachtet werden kann, der sich um so leichter zur 4-Hydroxy-cumarin-Verbindung umsetzt, je größer die Elektronendichte an dem zur Phenolgruppe o-ständigen Kohlenstoffatom ist.

Ein ähnlicher Reaktionsmechanismus konnte vor einiger Zeit bei der Kondensation von Äthoxy-methylen-malonsäure-äthylester mit Resorcin festgestellt werden[9].



Dabei verhält sich das an eine Vinylgruppe gebundene Äthoxyl in derselben Weise, indem es mit dem orthoständigen Wasserstoffatom des Phenols in der Hitze leicht als Alkohol abgespalten werden kann.

Experimenteller Teil

3-Phenyl-4-hydroxy-cumarin $C_{15}H_{10}O_3$

8,2 g (1 Mol) Phenol und 20 g (1 Mol) Phenylmalonsäure-äthylester werden in einem Spezialkolben zuerst während 75 Min. auf 230 bis 290°, dann während 140 Min. auf 300 bis 355° erwärmt. Um dabei das Abdestillieren des Phenols und des Malonsäureesters zu verhindern, muß man den Kolben mit einer speziellen *Gadaskin*-Kolonne versehen, die es erlaubt, den sich durch Umesterung und Cyclisierung bildenden Alkohol sofort nach seiner Entstehung aus der Reaktionsmasse zu entfernen. Nach sorgfältiger Aufarbeitung erhält man dadurch eine Ausbeute von 90% an 3-Phenyl-4-hydroxy-cumarin. Schmp. 237°. UV-Spektrum: Max. bei 287 mμ und 310 mμ.

3-Phenyl-7-methyl-4-hydroxy-cumarin $C_{16}H_{12}O_3$

Durch 3stünd. Erhitzen von 10 g (1 Mol) m-Kresol und 23 g (1 Mol) Phenylmalonsäure-äthylester auf 350°. Ausbeute 82%. Schmp. 225°. UV-Spektrum: Max. bei 312 mμ und 290 mμ.

3-Phenyl-8-methyl-4-hydroxy-cumarin $C_{16}H_{12}O_3$

Aus Phenylmalonsäure-äthylester und o-Kresol durch 3stünd. Erhitzen auf 300 bis 370°. Ausbeute 78%; Schmp. 226°.

[7] *C. Beaudet, Ville* und *Hénaux*, Rapport au colloque de Lyon (Hétérocycles oxygénés, C. N. R. S. 1955, Paris).

[8] Dank dieser „Enolhypothese" kann man auch erklären, warum nicht enolisierbare, doppelt substituierte Malonester zur Cumarinbildung nicht geeignet sind[1–5].

[9] Mlle *M. C. Gerphagnon, D. Molho* und *C. Mentzer* (unveröffentlichte Versuche.

3-Phenyl-4,7-dihydroxy-cumarin $C_{15}H_{10}O_4$

6 g (1 Mol) Phenylmalonsäure-äthylester und 3 g (1,1 Mol) Resorcin werden zusammen in einem mit einem 100 cm langen Glasrohr versehenen Kolben während 3 Stdn. auf 250° erhitzt. Die Kondensation verläuft in diesem Falle besonders gut und es ist nicht notwendig, den Alkohol stets abzudestillieren. Deshalb kann man auch die *Gadaskin*-Kolonne durch ein gewöhnliches Glasrohr, das zur Kondensation der Esterdämpfe ausreicht, ersetzen. Ausbeute 77%; Schmp. 285°.

$C_{15}H_{10}O_4$. Ber. C 70,86, H 3,96. Gef. C 70,69, H 3,98.

UV-Spektrum: Max. bei 321 mμ.

Die Identität der in diesem Versuchsteil beschriebenen Körper wurde durch Vergleich (Mischschmp. und UV-Spektrum) mit Versuchsproben von nach bekannten Methoden hergestellten Substanzen geprüft. Weitere Einzelheiten über die Herstellung und Eigenschaften dieser und anderer 4-Hydroxycumarine befinden sich in der Doktorarbeit des einen von uns[5].

Über die Isolierung von Rohrzucker (Saccharose) aus Inulin

VI. kurze Mitteilung: Über Inhaltsstoffe der Zichorie

Von

K. Holzer, H. Wittmann-Zinke und **A. Zinke**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 28. Februar 1957)

In der vorhergehenden Mitteilung[1] konnten wir zeigen, daß die in Inulinhydrolysaten stets auffindbare Glukose nicht aus einer Verunreinigung des Inulins bzw. aus epimerisierter Fruktose stammen kann, sondern im Molekül glykosidisch eingebaut ist. Einen weiteren Beweis für diese Annahme können wir jetzt durch die Isolierung eines einwandfrei als Rohrzucker erkannten Oligosaccharides aus dem in einem Inulin-Teilhydrolysat auftretenden Kohlehydratgemenge erbringen.

Pazur und *Gordon*[2] gelang auf papierchromatographischem Wege erstmalig die präparative Isolierung eines Zwischenproduktes des hydrolytischen Inulinabbaues, das nach ihren Angaben ein nur aus Fruktoseresten aufgebautes Disaccharid ist und das sie als Inulobiose bezeichnen. *Schlubach* und *Scheffler*[3] gewannen dieses Disaccharid durch Fraktionierung auf Kohle-Celite-Säulen in Mengen von mehreren Grammen und bewiesen die von *Pazur* und *Gordon* angenommene Konstitution einer

[1] *K. Holzer, H. Wittmann-Zinke* und *A. Zinke*, Mh. Chem. **88**, 11 (1957).
[2] *J. H. Pazur* und *A. L. Gordon*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 3458 (1953).
[3] ***H. H.** Schlubach* und *A. Scheffler*, Ann. Chem. **188**, 192 (1954).

l-(β-D-Frukto-furanosyl)-D-fruktose mit Hilfe der Methylierungsmethode. Die Substanzen beider Autoren[2, 3] erwiesen sich papierchromatographisch als einheitlich und besaßen denselben R_f-Wert. *Schlubach* fand jedoch für seine Verbindung und ihr Acetylderivat wesentlich negativere Drehwerte als *Pazur* und *Gordon* für die Inulobiose und deren Acetat und vermutete in dem Präparat dieser Autoren inaktive oder positiv drehende Begleitstoffe.

In der Annahme, daß die im Inulinmolekül gebundene Glukose bei dessen partieller Hydrolyse in einem Oligosaccharid auffindbar sein sollte, arbeiteten wir die mittels des Verfahrens von *Whistler* und *Durso*[4] durch selektive Desorption aus Kohlesäulen durchgeführten Versuche von *Schlubach* und *Scheffler* nach, um auch die Fraktionen zu untersuchen, die auf die Inulobiose mit 15%igem Alkohol als Elutionsmittel folgen. Hierbei stellten wir fest, daß unmittelbar nach dem Auslaufen der Inulobiose noch mit 5%igem Alkohol als Elutionsmittel der Drehwert schwach positive Werte annimmt (Abb. 1). Bei der Reinigung dieser positiven Fraktionen durch nochmalige Fraktionierung an der Kohlesäule stieg der Drehwert stark ins Positive an (Abb. 2). Aus dem Rückstand der schonend eingedampften positiven Fraktionen kristallisierte nach dem Lösen in heißem Alkohol die Saccharose in einer Ausbeute von 1,2% des eingesetzten Inulins.

Die Identität mit Rohrzucker (Saccharose) ergab sich aus folgenden Eigenschaften der Substanz: *Fehling*sche Lösung wird von ihr auch in der Siedehitze nicht reduziert. Der Schmp. lag bei 180 bis 183° und der Mischschmp. mit käuflicher Saccharose ergab keine Depression. Der Drehwert betrug $[\alpha]_D^{24} = +65{,}2°$ (Wasser, $c = 3{,}5$) vor und $[\alpha]_D^{24} = -19{,}8°$ (Wasser, $c = 3{,}4$) nach der Hydrolyse. Die kristallisierte Acetylverbindung zeigte $[\alpha]_D^{22} = -59{,}5°$ (Chloroform, $c = 2{,}2$); ihr Schmp. lag bei 87° und der Mischschmp. mit Octaacetylsaccharose aus käuflichem Rohrzucker ergab keine Depression. Am Papierchromatogramm besitzt die Verbindung denselben R_f-Wert wie Rohrzucker und ihr Hydrolysat zeigt nur Glukose- und Fruktoseflecke in gleicher Stärke.

Diesem Befund zufolge kann die schon seit langer Zeit immer wieder vermutete Rohrzuckerstruktur der Glukose-Fruktose-Bindung im Inulinmolekül als gesichert angesehen werden. Unsere in der vorhergehenden Mitteilung[1] vorgeschlagene Struktur einer Glukopyranose-fruktofuranose-dianhydrid-Bindung im Inulinmolekül wird dadurch hinfällig. Doch spricht das Ergebnis, daß bei der Hydrolyse von Trimethylinulin nur Trimethylglukose[1] gefunden wird, dafür, daß der Glukopyranoseteil des Rohrzuckers nicht das Endglied der Kette sein kann, wenn man eine unvollständige Methylierung oder eine bei der Säurehydrolyse leicht abspaltbare Methoxylgruppe ausschließt.

[4] *R. L. Whistler* und *D. F. Durso*, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 677 (1950).

Für die ebenfalls isolierte amorphe *Fehling*sche Lösung stark reduzierende Inulobiose fanden wir in guter Übereinstimmung mit *Schlubach*[3] $[\alpha]_D^{24} = -71° - 71{,}5°$ (Wasser, $c = 2{,}9$). Das nur sehr schwach drehende, amorphe Acetylderivat hatte jedoch mit $[\alpha]_D^{22} = -1{,}4°$ (Chloroform, $c = 1{,}8$) einen um eine Zehnerpotenz geringeren Drehwert. Die Einheit-

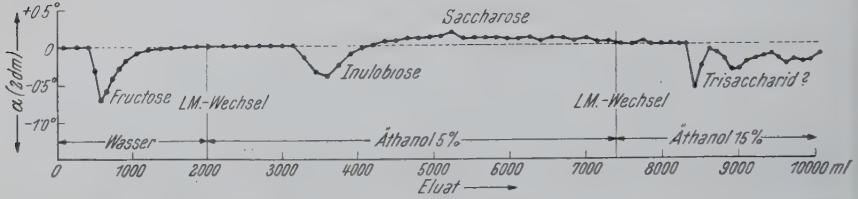


Abb. 1. Gewinnung der Fraktionen. Die Drehwerte der Fruktose (bis 2000 ml) sind der Übersichtlichkeit wegen auf $^1/_{10}$ ihres wirklichen Wertes verkleinert

lichkeit der Inulobiose kann jedoch auf papierchromatographischem Wege nicht überprüft werden, da ihre Untersuchung in 3 verschiedenen Lösungsmittelgemischen (Butanol-Äthanol-Wasser, Butanol-Pyridin-Wasser und Phenol-Wasser) ergab, daß sie stets denselben R_f-Wert wie Rohrzucker hat. Von diesem Gesichtspunkt aus wird auch die Diskrepanz zwischen den Drehwerten der von *Pazur* und *Gordon* einerseits und von *Schlubach* und *Scheffler* anderseits isolierten Verbindung verständlich: *Pazur* und *Gordon*, die papierchromatographisch arbeiteten, erhielten wahrscheinlich eine scheinbar einheitliche Inulobiose, die jedoch in Wirklichkeit Saccharose enthielt. Dasselbe Gemisch dürfte auch *G. Schmerlaib*[5] erhalten haben, als er durch präparative Säulenchromatographie auf Zellulosepulver einige Milligramm einer nicht kristallisierbaren Substanz mit dem R_f-Wert des Rohrzuckers isolierte und ihren Glukosegehalt nach der Hydrolyse erkannte.

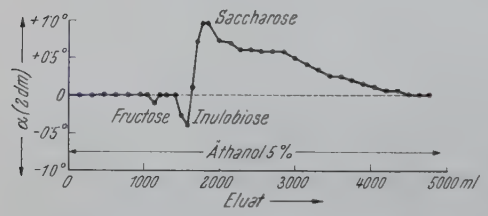


Abb. 2. Reinigung der positiven Fraktionen

Wir versuchen, auch die höheren, aus der Kohlesäule mit 15%igem Alkohol eluierbaren Oligosaccharide (Abb. 1) zu isolieren und ihre Natur aufzuklären.

Experimenteller Teil

Gewinnung der Fraktionen: Von je 30 g Inulin puriss. der *Laevosangesellschaft*, Linz a./D., wurden nach den Angaben von *Schlubach* und *Scheffler*[3]

[5] *G. Schmerlaib*, Dissertation Univ. Graz (1954).

Teilhydrolysate an Carboraffin-Celite-Säulen mit Wasser, 5%igem und 15%igem Alkohol chromatographiert und die Eluate mittels eines stündlich transportierenden Fraktionsschneiders aufgefangen. Das Trennungsergebnis zeigt Abb. 1. Die mit 15%igem Alkohol erhältlichen Fraktionen werden derzeit untersucht.

Reinigung der Fraktionen und Isolierung der Saccharose: Die mit 5%igem Alkohol erhaltenen positiv drehenden Fraktionen von 11 Ansätzen (330 g lufttrockenes Inulin) wurden ebenso wie die die Inulobiose enthaltenden Fraktionen noch einmal an einer Kohle-Celite-Säule chromatographiert. Abb. 2 zeigt, daß in der positiven Fraktion nur Spuren von Fruktose, jedoch noch relativ viel Inulobiose vorhanden war. Die vereinigten, stark positiv drehenden Fraktionen wurden im Vak. bei 20 bis 30° schonend zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wog 7,6 g; er wurde in zirka 50 ml Alkohol heiß gelöst und filtriert. Beim Erkalten kristallisierten 3,6 g Saccharose aus, was einer Ausbeute von 1,2% des eingesetzten Inulins entspricht. Die Identitätsprüfung wurde bereits im theoretischen Teil beschrieben. Aus der alkohol. Mutterlauge konnten keine weiteren Kristallisate erhalten werden und ihre papierchromatographische Prüfung ergab, daß sie ein Gemisch von 6 verschiedenen Kohlehydraten enthält, das wir noch weiter untersuchen wollen.

Der *Laevosan-Gesellschaft* Linz (*Franck* und Dr. *Freudl*) sagen wir für die Bereitstellung der Ausgangsmaterialien und die fördernde Unterstützung herzlichen Dank.

Veränderungen des Glucosestoffwechsels bei einem durch Einwirkung von Acetat sporulierenden Stamm von Bäckerhefe

(Kurze Mitteilung)

Von

J. J. Miller, Eszter Scheiber, O. Gabriel und **O. Hoffmann-Ostenhof**

Aus dem Department of Biology, Hamilton College, McMaster University, Hamilton, Ontario, und dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 12. März 1957)

Nach den Untersuchungen von *Winge*[1] stellt die Sporulierung der Hefe die Bildung von haploiden Sporen aus diploiden vegetativen Zellen dar, das heißt, der Kern einer sporulierenden Zelle ist der Meiose unterworfen, während der Kern wachsender Zellen sich durch Mitose teilt. Beim Übergang aus dem Zustand des Wachstums in denjenigen der Sporulierung erfolgen demnach Veränderungen von großer biologischer Bedeutung. Obwohl sonst die Biochemie der Hefe schon sehr intensiv

[1] *Ö. Winge*, C. r. trav. lab. Carlsberg, sér. physiol. **21**, 71 (1935).

bearbeitet wurde, scheint dem Vorgang der Sporulierung von dieser Seite aus noch wenig Beachtung geschenkt worden zu sein[2].

Mit der Absicht, biochemische Veränderungen, die den Vorgang der Sporulierung begleiten, aufzudecken, untersuchten wir zuerst das Verhalten des Kohlehydratstoffwechsels der Hefe beim Übergang vom Zustand des Wachstums zu dem der Sporulierung. Die Prüfung dieser Verhältnisse erschien uns auch deshalb von Interesse, weil nach früheren Untersuchungen[3] einige Zwischenprodukte des Kohlehydratstoffwechsels, und zwar Glucose, Brenztraubensäure, Acetaldehyd, Äthanol und Essigsäure, wenn sie in geringen Konzentrationen als einzige Nährstoffe im Medium vorliegen, unter aeroben Bedingungen die Sporulierung verursachen.

Zu einer derartigen Untersuchung erschien uns die manometrische Technik nach *Warburg* am geeignetsten.

Wir arbeiteten mit einem Stamm von Bäckerhefe, welcher bereits bei früheren Untersuchungen[4] verwendet worden war; die Zellen wurden mit Hilfe der dort beschriebenen Technik gezüchtet. Als Sporulierungsmedium diente m/30 Phthalatpuffer von pH 5, der 0,3% Natriumacetat ($CH_3COONa \cdot 3\,H_2O$) enthielt. Aus einer 2 Tage alten wachsenden Hefekultur wurden nach Abzentrifugieren des Nährmediums so viele Zellen dem Sporulierungsmedium zugesetzt, daß dieses 4 Millionen Zellen/ml enthielt. Die so erhaltene Suspension wurde in 100-ml-Anteilen in 1-l-Kulturflaschen eingefüllt; diese wurden auf ihre flache Seite gestellt im Brutschrank bei 27° sanft geschüttelt, wodurch das Absetzen der Zellen vermieden und eine ausreichende Belüftung gewährleistet wurde.

Die *Warburg*-Kölbchen enthielten ein Totalvolumen von 3 ml Flüssigkeit, davon 1 ml Hefesuspension (12 Millionen Zellen) in Pufferlösung von pH 5, weitere 1,9 ml der gleichen Pufferlösung und 0,1 ml m/10 Glucose (im Seitenarm). Die Versuche unter aeroben und anaeroben Bedingungen wurden bei 27° mit der üblichen Technik[5] durchgeführt.

Aus den in Tabelle 1 zusammengestellten Daten ist ersichtlich, daß die Fähigkeit der Hefe zur Veratmung von Glucose während der Sporulierung in 0,3%iger Acetatlösung abnimmt. Nach 2 Tagen im Sporulierungsmedium ist die Geschwindigkeit der Sauerstoffaufnahme in Anwesenheit von Glucose auf die Hälfte des ursprünglichen Wertes reduziert, während die Abgabe von CO_2 unter aeroben Bedingungen auf ein Drittel absinkt. Unter anaeroben Bedingungen wird nur etwa ein Viertel der ursprünglichen Menge an CO_2 entwickelt. Die aerobe Glykolyse und damit auch der respiratorische Quotient sinken in signifikanter Weise ab.

[2] Vgl. dazu aber: *B. Pazonyi*, Acta microbiol. acad. sci. Hung. **1**, 49 (1954).

[3] *J. J. Miller* und *C. Halpern*, Canad. J. Microbiol. **2**, 519 (1956).

[4] *J. J. Miller*, Canad. J. Microbiol., im Druck.

[5] *W. W. Umbreit*, *R. H. Burris* und *J. F. Stauffer*, Manometric Techniques and Tissue Metabolism, 2. Aufl. Minneapolis. 1949.

Tabelle 1. Einfluß von Wachstum, Sporulierung und Nährstoffverarmung auf den Glucosestoffwechsel eines Stammes von Bäckerhefe; Dauer der Versuche 120 Min.

Vorbehandlung der Hefezellen	O_2-Aufnahme μ l	CO_2-Abgabe aerob μ l	CO_2-Abgabe anaerob μ l	Aerobe Glykolyse μ l CO_2	Respiratorischer Quotient O_2/CO_2	Prozent der Zellen, die Sporen enthalten
Zellen aus dem Wachstumsmedium.	72,4	157,4	86,6	85,0	2,18	0
Zellen nach 1 Tag in 0,3% Acetatlösung	52,1	71,3	26,0	19,2	1,37	8,5
Zellen nach 2 Tagen in 0,3% Acetatlösung	36,9	54,1	24,5	17,8	1,48	35,0
Zellen nach 3 Tagen in 0,3% Acetatlösung	29,8	41,8	7,2	12,0	1,40	47,0
Zellen aus dem Wachstumsmedium.	83,6	166,2	93,5	82,6	2,04	0
Zellen nach 1 Tag in Pufferlösung ohne Acetat	57,8	133,0	87,5	75,2	2,30	0
Zellen nach 2 Tagen in Pufferlösung ohne Acetat	53,0	110,3	69,5	57,3	2,13	0

Da es vorstellbar wäre, daß die beobachteten Effekte bei den sporulierenden Zellen, die ja nur Acetat als einzige Kohlenstoffquelle zur Verfügung haben, eine Folge einer Verarmung an Nährstoffen ist, unternahmen wir Kontrollversuche mit Zellen, die aus dem Wachstumsmedium in die gleiche Pufferlösung, die aber kein Acetat enthielt, übertragen worden waren. Wohl zeigten auch diese Zellen, wenn sie auf Glucose gebracht wurden, eine verringerte Sauerstoffaufnahme, doch waren damit proportionale Veränderung der aeroben und anaeroben CO_2-Abgabe verbunden, so daß der respiratorische Quotient keine wesentliche Veränderung erfuhr. Unter diesen Bedingungen fand, wie zu erwarten war, auch keine Sporulierung statt. Somit scheint es, daß die Veränderungen im Kohlehydratstoffwechsel nicht als Folge einer Substratverarmung aufzufassen sind, sondern durch die Anwesenheit von Acetat im Sporulierungsmedium bedingt werden.

Es ist bemerkenswert, daß die Stoffwechselveränderungen unter dem Einfluß von Acetat bereits beobachtet werden können, bevor eine größere Menge von Sporen gebildet wurden. Dies deutet darauf hin, daß die biochemischen Veränderungen zeitlich den morphologischen Veränderungen vorausgehen.

Eine ausführliche Beschreibung und Diskussion unserer Versuche wird zu gegebener Zeit im Canadian Journal of Microbiology erscheinen.

J. J. Miller dankt der Ontario Research Foundation und dem National Research Council of Canada, *E. Scheiber* der Ungarn-Flüchtlingshilfe der Rockefeller Foundation und *O. Gabriel* dem Theodor-Körner-Stiftungsfond für die ihnen gewährte großzügige Hilfe.

Herausgeber: Akademie der Wissenschaften, Wien I, Dr.-Ignaz-Seipel-Platz 2, und Verein Österr. Chemiker, Wien I, Eschenbachgasse 9. — Verlag: Springer-Verlag, Wien I, Mölkerbastei 5. — Für den Inhalt verantwortlich: Prof. Dr. F. Galinovsky, Wien IX, Währingerstraße 38. Druck: Manzsche Buchdruckerei, Wien IX, Lustkandlgasse 52.

Fortsetzung von der II. Umschlagseite

Seite

Gutmann, V. und **G. Schöber.** Polarographische Untersuchungen in wasserfreiem Äthylendiamin 206

Gutmann, V. und **H. Tannenberger.** Das Solvosystem Benzoylchlorid I: Die Bildung wasserfreier Chloride und ihr Verhalten in Benzoylchlorid. 216

Nowotny, H., E. Dimakopoulou und **H. Kudielka.** Untersuchungen in den Dreistoffsystemen: Molybdän-Silizium-Bor, Wolfram-Silizium-Bor und in dem System: VSi_2-$TaSi_2$ 180

Organische Chemie und Biochemie

Holzer, K., H. Wittmann-Zinke und **A. Zinke.** Über die Isolierung von Rohrzucker (Saccharose) aus Inulin. (Kurze Mitt.) 268

Hromatka, O., F. Sauter und **L. H. Schlager.** Untersuchungen über Phenthiazinderivate III: Über die Synthese von 10-(Piperazinoalkyl)-phenthiazinen 193

Hromatka, O., L. H. Schlager und **F. Sauter.** Untersuchungen über Phenthiazinderivate IV: Über die Synthese von 10-(Piperazinoacyl)-phenthiazinen 234

Hromatka, O. und **F. Sauter.** Untersuchungen über Phenthiazinderivate V: Phenthiazinderivate mit unsubstituiertem oder säureamidartig substituiertem Piperazin 242

Mentzer, C. und **P. Vercier.** Zur Chemie der 4-Hydroxy-cumarine 264

Miller, J. J., Eszter Scheiber, O. Gabriel und **O. Hoffmann-Ostenhof.** Veränderungen des Glucosestoffwechsels bei einem durch Einwirkung von Acetat sporulierenden Stamm von Bäckerhefe. (Kurze Mitt.) ... 271

Pantlitschko, M. und **E. Gründig.** Die proteolytische Wirkung des Thrombins 253

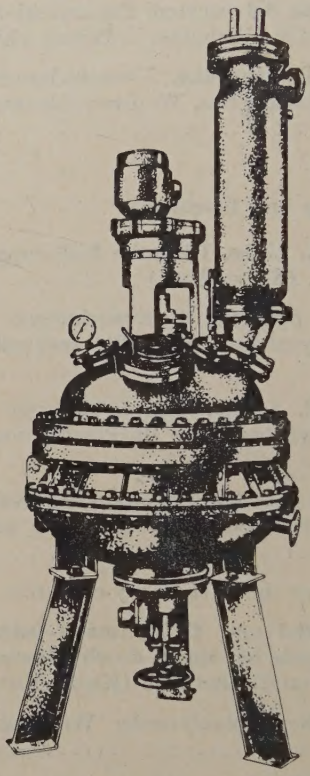
Pantlitschko, M. und **E. Gründig.** Die Bestimmung kleiner Proteolysegrade 259

Siegel, A., P. Stockhammer und **F. Wessely.** Über die Darstellung von m-Hydroxybenzonitrilen durch Reaktion von Alkalicyaniden mit Chinolacetaten 228

Staněk, J. Zu der Reaktivität der Methylgruppe an heterocyclischen Verbindungen VII: Synthese von D,L-Cusparein 250

SEP 19

SÄUREBESTÄNDIG EMAILLIERTE APPARATE UND AUSRÜSTUNGEN



Autoklaven

Destillatoren

Kondensatoren

Druckfilter

Kristallisatoren

Lagergefäße

Eindampfgefäße

Ventile usw.

Material: Flußstahl und porenfreie säurebeständige Emaille, temperaturwechselbeständig, temperaturbeständig bis 300° C, laugebeständig bei pH 12 bis 100° C, druckbeständig bis 16 atü, Heizsystem: Dampf oder Diphyl

Modernste Konstruktionen
kurze Liefertermine, günstige Preise

NIKEX

UNGARISCHES AUSSENHANDELSUNTERNEHMEN
FÜR DIE ERZEUGNISSE DER SCHWERINDUSTRIE
BUDAPEST 4 • POSTFACH 103 • UNGARN

Vertretung: Firma WITTAM, Otto Ambrus KG., Wien IX, Rooseveltplatz 10
Telephon A 14 5 82

Printed in Austria